DIE WERTIGKEIT DER LECITHIN-SPHINGOMYELIN-RATIO IM TRACHEALSEKRET NEUGEBORENER UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG ANTENATALEN STRESSES

Christian Sumer

1983

Aus dem Dr. von Haunerschen Kinderspital
der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. K. Betke

DIE WERTIGKEIT DER LECITHIN-SPHINGOMYELIN-RATIO IM TRACHEALSEKRET NEUGEBORENER UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG ANTENATALEN STRESSES

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Christian Sumer
aus Heidelberg
1983

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter	: Prof. Dr. K. Riegel
Mitberichterstatter	: Prof. Dr. K. Betke
Dekan	: Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung	: 03.05.1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

Meinen Eltern in Dankbarkeit

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1	EINLEITUNG	3
	1.1 Literaturübersicht	4
	1.2 Problem- und Fragestellung	6
2	KRITERIEN und DATENERHEBUNG	9
	2.1 RDS	9
	2.2 STRESS	9
	2.3 Klinische Daten und Laborparameter	15
3	MATERIAL und METHODEN	17
	3.1 Patientengut	17
	3.1.1 Klinische Daten	17
	3.1.1.1 Schwangerschaftsdaten	17
	3.1.1.2 Geburts- und Neugeborenendaten	17
	3.1.2 Labordaten und Respirator-Therapieparameter	18
	3.2 Einteilung der Gruppen	18
	3.2.1 Viergruppeneinteilung	18
	3.2.2 RDS/NoRDS-Gruppen	22
	3.2.3 STRess/NoSTRess-Gruppen	22
	3.3 Probengewinnung und -aufbereitung	22
	3.4 Lecithin-Sphingomyelin-Ratio-Bestimmung	23
	3.5 Aufbereitung der Labordaten	24
	3.5.1 Tagesmittelwerte	24
	3.5.2 Nomenklatur	24
	3.6 Methodenkritik und Fehlerbetrachtung	25
	3.6.1 Methode	25
	3.6.2 Fehler	25
	3.6.3 Fehler bei der Datensammlung	25
4	ERGEBNISSE	27
	4.1 Vergleich der klinischen Daten und der Laborparameter zwischen den Gruppen	27
	4.2 Verhalten der Lecithin-Sphingomyelin-Ratio (= L/S-Ratio)	33
	4.2.1 Verhalten der L/S-Ratio im Beobachtungszeitraum	33

		Seite
4.2.2	LS-24 als RDS-Indikator	37
4.2.3	Beziehungen der L/S-Ratio zu den klinischen Daten und Laborparametern	39
5	DISKUSSION	44
6	ZUSAMMENFASSUNG	59
7	LITERATURVERZEICHNIS	60

VERZEICHNIS DER VERWENDETEN ABKÜRZUNGEN

ANS	=	Atemnotsyndrom
BS	=	Blasensprung
c-AMP	=	cyclo-Adenosin-Monophopsphat
GA	=	Gestationsalter
GEW	=	Geburtsgewicht
L	=	Lecithin
No...	=	kein ... (Bsp.: NoRDS = kein RDS)
P	=	Beatmungsdruck
PC	=	Phosphatidylcholin (= Lecithin)
PG	=	Phosphatidylglycerol
PI	=	Phosphatidylinositol
RDS	=	respiratory distress syndrome
SSW	=	Schwangerschaftswoche
STR	=	STRESS
S	=	Sphingomyelin
IRDS	=	Idiopathic respiratory distress syndrome (nur im Literaturteil)
HMD	=	Hyaline membrane disease (nur im Literaturteil)
PROM	=	Prolonged Rupture of the Membranes (nur im Literaturteil)

1 EINLEITUNG

Das Atemnotsyndrom (= ANS oder "respiratory distress syndrome" = RDS), im engeren Sinne: Surfactant-Mangel-Syndrom, gehört trotz der enormen Erkenntnisfülle, die die Forschungen nach Ursache, Therapie und Prophylaxe zutage gefördert hat, nach wie vor zu den grossen Herausforderungen in der pädiatrischen Intensivmedizin. Immerhin gehen rund 20 % aller neonatalen Todesfälle zu Lasten der Hyalinen Membranenkrankheit (67, 236). Auch darf nicht vergessen werden, daß beim Überleben eines Atemnotsyndromes und der dazugehörigen Therapie Folgeschäden im Herzkreislaufsystem, in erster Linie die "Bronchopulmonale Dysplasie" (107,235), und in der neurologischen Entwicklung auftreten können (z.B. Zurückbleiben der motorischen Fähigkeiten, Sprachentwicklungsstörungen) (81, 106, 108).

Mit dem Aufscheinen eines ANS muß umso mehr gerechnet werden, je unreifer das Neugeborene auf die Welt kommt. Für Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 2 500 Gramm wird eine ANS-Inzidenz von 14 % angegeben (65, 67, 236); haben die Kinder ein höheres Geburtsgewicht, fällt die Inzidenz stark ab: auf 0.79 % (190).

Richtungsweisende Untersuchungen, die zur Aufdeckung der Rolle einer unreifen Lunge bei der Entwicklung eines Atemnotsyndromes führten, wurden durch die Beobachtungen von AVERY und MEAD, 1959 der höheren Oberflächenspannung in Lungen von Neugeborenen, die an RDS verstarben, initiiert. Die Identifikation der oberflächenspannungsmindernden Substanzen, vornehmlich Phosphatidylglycerol, Phosphatidylinositol und Phosphatidylcholin gelang in den letzten Jahren; der Syntheseweg des mengenmäßig dominierenden Surfactant-Bestandteils Lecithin (= Phosphatidylcholin) ist aufgedeckt worden: es werden zwei wichtige Wege beschritten, die parallel vorkommen, aber während der Schwangerschaft zu verschiedenen Zeiten wegen sich ändernder Enzymaktivitäten verschieden stark ausgeprägt sind (29, 60, 88, 90, 141, 191).

Mit dem Nachweis veränderter Phospholipid-Muster bei ANS-Kindern im Vergleich zu gesunden Neugeborenen durch GLUCK et al. (88, 90), PARKINSON und HARVEY (167) und SHELLEY et al. (198) ist die eminen-

te Bedeutung des Surfactant für die Ätiologie des Atemnotsyndromes untermauert worden. Neben vielen anderen pathogenetischen Mechanismen, wie "Pulmonale Hypoperfusion" (41, 132, 177, 230), Aspiration von kontaminiertem und unkontaminiertem Fruchtwasser (132, 174 - 178), Veränderungen im Lungen-Elastin-Gehalt (63, 102), ist der Surfactant-Mangel, bzw. die qualitative Veränderung der oberflächenaktiven Substanzen das "primum movens" für die Entwicklung eines ANS (zitiert nach OBLADEN, 156).

Da die Bemühungen um eine möglichst kausale Therapie des Atemnotsyndromes noch in den Anfängen stecken (AMBRUS et al. (2) machten 1977 den Versuch, ein Surfactant-Mangel-Syndrom mit Plasminogen zu verhindern; FUJIWARA et al. (74) experimentierten 1980 mit künstlichem Surfactant; beide Gruppen berichten von ermutigenden Ergebnissen), liegt das Hauptaugenmerk auf der rechtzeitigen, am besten antenatalen Diagnose der Lungenreife.

1.1 Literaturübersicht

Mit der perinatalen Surfactant-Analyse ist den Untersuchern ein Parameter in die Hand gegeben, der mit einiger Zuverlässigkeit Aussagen über die Reife der Lunge zuläßt. Die weitaus am meisten angewandte Technik ist die Gewinnung von Amnionflüssigkeit von Schwangeren und Bestimmung des Lecithin-Sphingomyelin-Quotienten (L/S-Ratio). L. GLUCK und seinen Mitarbeitern kommt das Verdienst zu, dieses Verfahren entwickelt und in großem Umfange angewandt und gesichert zu haben (86, 87, 89). Die Methode gründet auf der Prämisse, daß in Amnionflüssigkeit enthaltene Phospholipide überwiegend aus den Lungen kommen. Diese Annahme wird durch die Ergebnisse zahlreicher Untersuchungen bestätigt (60, 86, 99), wenngleich auch andere Exkretionsorte - Haut, Niere, Placenta, Schleimhäute, und Speicheldrüsen - ihren Beitrag zum Phospholipid-Gehalt liefern, welcher jedoch in seinem quantitativen Ausmaße umstritten ist (39, 154, 187).

In der Folgezeit sind in der internationalen Literatur über 100 Berichte erschienen, die in der Mehrheit die Verläßlichkeit der antenatalen Surfactant-Analyse zur Bestimmung des Lungenreifestatus betonen (Überblick im Literaturanhang). In gleichem Maße sind Anstrengungen unternommen worden, zu einer Vereinfachung des tech-

nisch aufwendigen Verfahrens der Phospholipid-Aufbereitung und der dünnschichtchromatographischen Auswertung zu gelangen. Diese Methoden beruhen zum großen Teil auf den oberflächenspannungsmindernden Eigenschaften der Phospholipide, wie der"Schütteltest" (26, 33, 62, 123, 140, 147, 166, 216) und der "Schaumstabilitätstest" (135, 151, 199, 209, 211). Aber auch Lecithin-Konzentrationsmessungen in Amnionsflüssigkeit (22, 56, 64, 77, 154, 155, 160), ebenso wie Cortison-Konzentrationen im Fruchtwasser (28, 70, 98, 135) sind in Beziehung mit der Lungenreife gesetzt worden. Eine elegante Methode, nämlich die der Fluoreszenz-Polarisation von Fruchtwasser, haben erst kürzlich STARK et al. (210) und GOLDE et al. (91) beschrieben. SBARRA et al. (192) berichteten von einer guten Korrelation der optisch gemessenen Dichte von Amnionflüssigkeit und der L/S-Ratio, bzw. dem Auftreten eines ANS.

Der Nachweis, daß im Trachealsekret Neugeborener Phospholipide enthalten sind (BIGGS et al., 23), hat viele Untersucher dazu bewogen zu versuchen, einen Lungenreifestatus auch aus der Analyse von Pharyngeal-, Tracheal- und Magensaft-Aspiraten zu erheben. Allein an der Zahl der Veröffentlichungen ist allerdings abzulesen, wie wenig Beachtung der Fragestellung nach der postpartalen Bestimmung der Lungenreife im Gegensatz zu den Bestrebungen in der antenatalen Diagnostik geschenkt worden ist. WU und Mitarbeiter untersuchten die Beziehung von PDME (= Phosphatidyl-dimethyl-ethanolamin), einem Präcursor in der Lecithin-Synthese, in Tracheal-Aspiraten und dem Auftreten eines RDS (240). Einmalige Messungen von L/S-Quotienten in Pharyngeal-, Tracheal- und Magensaft-Aspiraten unternahmen ARMSTRONG et al. (5), CALLEN et al.(34), COWETT et al. (42), GUPTA et al. (93), McCLURE et al. (136, 137), MITNICK et al. (142), PARKINSON et al. (168, 169), PELEG und GOLDMANN (172), RETBI et al. (183), SALVADORI et al. (188), STUBER et al. (215) und WELLER et al. (231), die sämtlich eine gute Übereinstimmung der ermittelten Werte mit der Wahrscheinlichkeit einer ANS-Entwicklung sahen, wobei in Analogie zu dem amnialen L/S-Grenzwert von 2.0, der als Reifediskriminator gilt, die gleiche Grenze gesetzt wurde.

Die Aufzeichnung von L/S-Quotienten, die über zwei bis zehn Tage nach der Geburt ermittelt wurden, erbrachten laut BLUMENFELD et al. (25) und KANTO et al. (109 - 111) zuverlässige Aufschlüsse über das Schicksal Neugeborener, die an einem Atemnotsyndrom erkrankt waren, wohingegen BARR et al. (14) und OBLADEN et al. (156 - 158) dem Verlauf der L/S-Ratio keine besondere Bedeutung für die Prognose zumaßen, da ein Anstieg bei RDS-Kindern wie bei Gesunden, sogar bei Verstorbenen zu beobachten war. Lediglich der erste L/S-Wert besitzt diagnostische Relevanz; dabei gilt eine Demarkationslinie von 2.0 zwischen einer reifen und unreifen Lunge. Rückschliessend aus der Erkenntnis, daß L/S-Quotienten nach der Geburt ansteigen, wird die Wichtigkeit einer möglichst frühzeitigen Gewinnung von Probenmaterial für die L/S-Analyse unterstrichen. Die ersten 24 Lebensstunden, besser noch die ersten zwölf Stunden sollten genützt werden, Proben zu erhalten. Zu späte Materialauswertung war wohl auch der Grund dafür, daß BLUMENFELD et al. (25) für die postpartale L/S-Ratio keine diagnostische Wertigkeit aufzeigen konnten.

1.2 Problem- und Fragestellung

Bei der Durchsicht des Schrifttums zeigt sich, wie vergleichsweise wenig Aufmerksamkeit den Faktoren in der Schwangerschaft zuteil wird, die auf die Ausprägung der L/S-Ratio Einfluß nehmen könnten. Die Problematik intrauterinen"Stresses" ist zwar schon in der Literatur weitgehend erörtert worden - manche Stress-Arten üben einen gegen die Entwicklung eines RDS protektiven Effekt aus - aber der Zusammenhang "Stress und L/S-Ratio" ist noch längst nicht vollständig klargelegt.

Wesentlich ist, eine Einigung über den Inhalt des Begriffes "Stress" herbeizuführen, der noch zu wenig eingegrenzt scheint. VERDER (228) korrelierte das Atemnotsyndrom mit Variablen aus der Schwangerschaft und kindlichen Daten und gelangte so zu einer Einteilung in Faktoren, die zum einen zur Entwicklung eines ANS disponieren und zum anderen gegen die Ausbildung schützen. In Tabelle I sind die Faktoren aufgelistet (nach VERDER und GLUCK; 85, 228).

Tab. I: Prädisponierende und schützende Faktoren im Hinblick auf die Entwicklung eines ANS bei Neugeborenen

Begünstigende FAKTOREN	schützende
- Unreife	- vorzeitiger Blasensprung
- Schnittentbindung	- Hypertonus
- Asphyxie	- Glucocorticoid-Behandlung
- Blutung	- schlechte Ernährungslage
- Anämie	- Morphinabhängigkeit
- Aspiration	- Infektionen (Amnioninfekt)
- Diabetes mellitus	- Bestimmte Placentabedingungen
- Rh-Isoimmunisation	

Unter Miteinbeziehung der Ergebnisse von GLUCK et al. (87, 89) fand VERDER (228) bei seinen Auswertungen von Risikoschwangerschaften einen Zusammenhang der L/S-Ratio aus Fruchtwasser mit dem Gestationsalter, dem Geburtsgewicht des Neugeborenen, sowie mit Präeklampsie und Gewichtsverlust der Schwangeren im ersten Trimester. MORRISON's et al. (144) und RICHARDSON's et al. (184) Ergebnisse über L/S-Veränderungen unter bestimmten Bedingungen in der Schwangerschaft decken sich überwiegend mit den Resultaten von VERDER. FREEMAN et al. (72) objektivierten den Begriff "Stress" über den Abfall der Östriol-Ausscheidung im Urin (was auf eine Störung der materno-feto-placentaren Einheit hindeutet) und kamen im folgenden zu niedrigeren L/S-Werten, als eigentlich zu erwarten gewesen wäre. CALLEN et al.(34) sahen einen Zusammenhang zwischen der L/S-Ratio aus Pharyngeal-Aspiraten und der Geburtsart, wobei Wehentätigkeit eine hebenden Effekt auf die L/S-Werte auszuüben scheint. Vorzeitiger Blasensprung, dessen Auftreten länger als 36 Stunden zurücklag, vermag nach den Resultaten von OBLADEN et al. (159) den Phospholipid-Gehalt der Lunge auf ein reifes Niveau zu bringen. Über die Auswirkungen einer Glucocorticoid-Behandlung der Schwangeren zur Prophylaxe gegen ein ANS auf die amniale L/S-Ratio existiert eine umfangreiche Liste von Veröffentlichungen (4, 35, 84, 118, 207), in denen sämtlich von einem Anstieg nach Cortison-Gabe berichtet wird. Das ist jedoch nahezu der einzige protektive Faktor, für den ein gesichertes Zahlenmaterial vorliegt.

Der Begriff "Stress" wird im folgenden, wie in Kapitel 2.2 definiert, nur noch für die protektiven Faktoren, also für das Kind günstige Umstände, soweit sie das Atemnotsyndrom betreffen, verwendet.

Mit dieser Untersuchung soll gezeigt werden, ob "STRESS" bei der Determinierung der L/S-Ratio eine Rolle spielt und inwieweit die postpartal ermittelte L/S-Ratio geeignet ist, erstensein Atemnotsyndrom zu diagnostizieren, und zweitens über den Verlauf dieser Erkrankung Auskunft zu geben.

2 KRITERIEN und DATENERHEBUNG

2.1 RDS

Die Diagnose eines Atemnotsyndromes (= ANS oder RDS) wurde nach rein klinischen und radiologischen Kriterien vorgenommen; in keinem Fall war das Ergebnis der L/S-Bestimmung bei der Entscheidung, ob ANS oder nicht, bekannt. Als klinisches Diagnose-Hilfsschema wurde der SILVERMAN-Index herangezogen, in dem die Bewegungen des oberen Thorax (a), intercostale (b) und sternale (c) Einziehungen, Nasenflügeln (d) sowie exspiratorisches Stöhnen (e) bewertet werden. Ein ANS liegt vor, wenn der Index gleich oder größer 3 ist.

Die radiologischen Befunde wurden entsprechend der RDS-Schweregrad-Einteilung nach GIEDEON et al. (81), wie sie auch von REITHER und WILLE (182, bzw. 235) beschrieben sind, verwendet. Da eine Diskriminierung zwischen einem ANS und einer B-Streptokokken-Sepsis nur aufgrund radiologischer Kriterien nicht möglich ist (1, 138), mußten die Ergebnisse der bakteriologischen Tracheal- und Bronchial-Aspirat-Untersuchungen als Entscheidungshilfe fungieren. Eine Differenzierung zwischen primärem und sekundärem Surfactant-Mangel ist radiologisch ebenso nicht möglich.

Mithilfe der genannten Kriterien ergab sich eine Einteilung der Kinder in zwei Gruppen: Neugeborene mit und ohne Atemnotsyndrom (=ANS). Eine weitere Unterteilung nach Schweregrad des Atemnotsyndromes gemäß den Richtlinien von SILVERMAN und KERO (116) wurde unterlassen. Es wurde auch darauf verzichtet, die Atemprobleme Neugeborener ohne ANS zu kategorisieren.

2.2 STRESS

Schon der Blick in die Literatur offenbart, welche Problematik in dem Komplex "antenataler Stress" steckt, wenn es darum geht, zweifelsfrei zu klären, welche Faktoren eine Beschleunigung der Lungenreife bedingen und welche eine verzögerte Ausreifung zur Folge haben. Bestimmte Bedingungen in der Schwangerschaft und während der Geburt sind, wie sich aufgrund statistischer Aussagen formulieren läßt, vergesellschaftet mit einer höheren, bzw. niedrigeren ANS-Wahrscheinlichkeit. Einerseits lassen sich so gut kontrollierbare Einflüsse

wie eine Glucocorticoid-Prophylaxe in die Rubrik "Stress" einfügen, andererseits gibt es auch für so schwierig fassbare Bedingungen wie "Placentainsuffizienz" Belege für die Effektivität auf die Lungenreifung. Es soll hier versucht werden, anhand des Schrifttums zu einer KLassifikation in fürdie Lunge förderlichen und nicht förderlichen, hemmenden Stress zu gelangen (hemmender Stress rangiert fortan unter dem Begriff "NoSTRESS"). Die Bedingungen, die die ANS-Wahrscheinlichkeit zu senken vermögen, werden im weiteren vereinfacht unter "STRESS" zusammengefaßt. Bei all diesen Stress-Zuständen handelt es sich im Prinzip um eine Prä-Schock-Symptomatik mit entsprechenden physiologischen Veränderungen (insbesondere Serum-Cortisonspiegel-Anstieg).

Ausgehend von der Tabelle I, die die protektiven Faktoren ausweist, wird als STRESS definiert:

-- (a) Vorzeitiger Blasensprung (= BS), wenn länger als 36 Stunden zurückliegend.

Einen signifikanten Abfall der ANS-Inzidenz nach vorausgegangenem Blasensprung konnten BAUER (18), BERKOWITZ (20, 21), CHISWICK (36), COHEN (38), GLUCK (84, 85), KISS (117), LEE (124), RICHARDSON (184, 185), SALZER (189), SELL (197), THIBEAULT (221), WORTHINGTON (237), TERAMO (220) und YOON (241) feststellen. Dabei schwanken die Angaben über die Mindesteinwirkdauer von sofort eintretendem Effekt des Blasensprunges (237) bis zu 48 Stunden und mehr (36, 124). Unterschiedliche Meinungen bestehen auch, bei welchen Kindern bevorzugt ein Effekt zu vermerken ist. YOON (241), SELL (197), RICHARDSON (184) und CHISWICK (36) sahen keinen Zusammenhang zwischen Gestationsalter und BS-Wirkung auf die ANS-Inzidenz, wohingegen andere Untersucher (20, 21 124, 189, 237) einen Blasensprung-Effekt nur bei manchen Neugeborenen mit bestimmtem Gestationsalter und Geburtsgewichten konstatierten. Die biochemische Grundlage für die akzelerierte Lungenreifung nach BS ist nach Ansicht von COHEN (38), MURPHY (148), WIGGLESWORTH (234) und BAUER (18) in der vermehrten Cortisol-Ausschüttung des Feten zu suchen.

Gänzlich abgestritten wird der positive Effekt allerdings von BRUN DEL RE (30), BARRADA (15), DIMMICK (49), JONES (104), KENNY (113) und QUIRK (180).

-- (b) Chronischer mütterlicher Hypertonus.

YOON et al. (242) haben in einer großangelegten Studie zeigen können, daß Hochdruck, gleich welcher Herkunft, während der Schwangerschaft die ANS-Inzidenz signifikant zu senken imstande ist. Diese Auffälligkeit blieb auch bestehen, wenn der Vergleich zur Kontrollpopulation nach Bereinigung von zu Atemnotsyndrom disponierenden Faktoren angestellt wurde. CHISWICK et al.(36) bestätigte die fallende ANS-Inzidenz für Patientinnen mit Präeklampsie. Die L/S-Ratio steigt früher an bei Vorliegen eines chronischen Hypertonus, wie GLUCK et al. (87, 89) und AUBRY et al. (7) herausfinden konnten (243).

-- (c) Glucocorticoid-Behandlung der Schwangeren zur RDS-Prophylaxe. Zeit zwischen Cortison Verabreichung und Geburt: über 24 Stunden.

Nachdem zunächst an Tierversuchen, dann auch an Lungenzellkulturen von menschlichen Feten von FARRELL und ZACHMANN (68, 69), GILDEN et al. (82), SMITH et al. (204), MOTOYAMA et al. (145) und EKELUND et al. (57,58) gezeigt worden ist, daß Glucocorticoide den Phospholipid-Gehalt in der Lunge heraufsetzen können - wahrscheinlich über eine Erhöhung des c-AMP-Angebotes durch Hemmung der Phosphodiesterase mit nachfolgend verstärktem Cholin-Einbau (16, 17, 44, 66, 68, 73) - und die Präsenz von Glucocorticoid-Rezeptoren belegt worden ist (11, 223), unternahmen zuerst LIGGINS und HOWIE 1972 (126) einen klinischen Versuch mit Betamethason-Prophylaxe. Die ANS-Inzidenz sank signifikant bei Kindern mit einem Gestationsalter von unter 32 Wochen nach Betamethason-Verabreichung an die Schwangere. In den folgenden Jahren wurde dann eine große Zahl von Untersuchungen über die ANS-Prophylaxe durch Corticoide veröffentlicht (Auswahl: 13, 24, 52, 59, 84, 95, 143, 196, 217, 218, 222), in denen der positive Effekt bestätigt werden konnte. Die Geburt des Kindes sollte dann innerhalb der nächsten sieben Tage erfolgen, da sonst der Nutzen der Corticoid-Wirkung fraglich wird (200).

ARIAS et al. (2), SPELLACY et al. (207), CASPI und SCHREYER (35) und KOTAS et al. (118) beobachteten eine Anstieg der amnialen L/S-Ratio nach Corticoid-Gabe (12).

Von einigen Untersuchern wird allerdings ein positiver Corticoid-Effekt in Abrede gestellt. So sahen SCHUTTE et al. (195), SIEBERT und MEITINGER (201, 202) und TERAMO et al. (220) auf Betamethason keine Senkung der ANS-Inzidenz.

Im Prinzip wird über die therapeutische Cortison-Verabreichung der physiologische Stress-Zustand hergestellt.

-- (d) Schlechte Ernährungslage der Schwangeren.

NAEYE et al. (149) beobachteten bei Kindern von überernährten Frauen eine Neigung zu einer höheren ANS-Inzidenz im Vergleich zu normal-, bzw. unterernährten Müttern. Die amniale L/S-Ratio lag statistisch auffällig niedriger. Inwieweit die Qualität der Nahrung einen Einfluß auf die Lungenreifung des Feten hat, ist noch ungeklärt. Anhand von Tierversuchen kamen KATYAL und LOMBARDI (112) jedoch zu dem Ergebnis, daß durch Cholin-haltige Diät die Produktion von Surfactant-Phospholipiden begünstigt wird.

-- (e) Morphinabhängigkeit.

Vermutlich wirkt Morphinabhängigkeit vermittels Enzyminduktion der RDS-Entwicklung entgegen (8, 40, 83).

-- (f) Infektionen und chronische Toxämie.

Nach Ansicht von GLUCK (84, 85), LOEFSTRAND (130), PARDI (165) und CHISWICK (36) wird die Lungenreifung bei Vorhandensein einer chronischen Toxämie der Mutter vorzeitig in Gang gesetzt, wahrscheinlich über eine Stimulation der endogenen Glucocorticoid-Produktion (150), was an einem Anstieg der Fruchtwasser-L/S-Ratio ablesbar ist (31, 87, 89, 140).

Aus der Reihe der Untersucher begeben sich lediglich KENNY et al. (127) und JONES et al. (104) in Widerspruch zu ihren Kollegen. Sie maßen der perinatalen Asphyxie mehr Bedeutung bei der ANS-Entstehung zu.

Chorionamnionitiden, wie sie im Gefolge von vorzeitigen Blasensprüngen und nach Glucocorticoid-Prophylaxen vorkommen (218), und fetale Infektionen verschiedener Genese wirken protektiv gegen die Ausbildung eines ANS (150). Nach Meinung von DIMMICK et al. (49) müssen

aber noch zusätzliche Umstände auftreten, damit eine intrauterine Infektion den Feten "stresst".

-- (g) Placenta-Störungen.

Abruptio placentae, Placenta-Infarkt, Placenta circumvallata mit nachfolgender Placenta-Insuffizienz vermögen als Stressfaktoren beschleunigend auf die Lungenreifung zu wirken (85, 87, 144). Die genaue Wirkweise ist noch unbekannt.

-- (h) Hyperthyreose.

Thyroxin hat ganz allgemein einen akzelerierenden Effekt auf die Zellausreifung (40). So werden auch die Pneumocyten vom Typ II, in denen die Surfactant-Produktion vonstatten geht, in Zahl und Größe durch Thyroxin beeinflußt (29, 181, 234, 239). Biochemischer Wegbereiter ist wahrscheinlich ähnlich wie bei der Corticoid-Wirkung das c-AMP, dessen Aktivität durch Thyroxin ansteigt (16). Die Surfactant-Qualität selbst unterliegt keinen spezifischen Veränderung durch An- oder Abwesenheit von Schilddrüsenhormonen (127), jedoch steigt die Menge der gebildeten Phospholipide auf Thyroxin-Stimulus. Intraamnial verabreichtes Thyroxin ist, wie MASHIACH et al. (134) herausgefunden haben, imstande, die Lungenreifung voranzutreiben, so daß die ANS-Inzidenz bei Frühgeborenen sinkt (s.a. 8). Niedrige T_3- und T_4-Werte werden laut CUESTAS et al. (45,46) häufiger bei Kindern mit Atemnotsyndrom gefunden, ohne daß allerdings das ANS als solches für die Depression angeschuldigt werden kann. Offensichtlich begünstigt Hypothyreoidismus die Entstehung eines ANS.

-- (i) Beta-Sympathikomimetika zur Hemmung vorzeitiger Wehen.

Ähnlich wie Thyroxin wirken Beta-Sympathikomimetika als Zellreifungsbeschleuniger (16, 40). Klinische Studien wurden mit Ritodrin (BOOG, 27), Terbutalin (BERGMANN, 19), Isoxsuprin (KERO, 115) und Salbutamol (HASTWELL, 97; VAN IDDEKINGE, 227) unternommen (8). Dabei fanden BOOG (27) und BERGMANN (19) eine signifikant niedrigere ANS-Inzidenz bei Kindern, deren Mütter mit Tokolytika der genannten Typen behandelt worden waren. HASTWELL (97) und KERO (115) sahen eine Tendenz zu fallenden Inzidenzen. Ob der positive Effekt auf eine direkte Wirkung der Beta-Mimetika zurückzuführen ist oder ob

der eigentliche Grund für niedrigere ANS-Inzidenzen in der Hemmung der Wehen liegt, ist noch ungeklärt. Nach einer Hypothese von WHITTLE und HILL (233) bremsen nämlich Wehen die Ausschüttung von Surfactant, vielleicht über eine Speicherzerstörung oder Freisetzungsbehinderung. Im Tierversuch haben andererseits GERNER et al. (79) für Buphenin (Dilatol^{R}) und Fenoterol (Partusisten^{R}), zwei gebräuchliche Tokolytika vom Beta-Mimetika-Typ, weder einen hemmenden noch einen stimulierenden Einfluß ausmachen können. Dieses Ergebnis deckt sich mit dem von SCHUITE et al. (195).

Andere Pharmaka wie Äthanol als Wehenhemmer und Aminophyllin als Reifungsbeschleuniger haben sich als nützlich erwiesen und können die ANS-Inzidenz senken (15, 17, 94, 161). Keine einheitliche Meinung besteht über den Nutzen von Bromhexin-Verabreichung präpartal: während LORENZ et al. (132) einen deutlichen L/S-Ratio-Anstieg nach Bromhexin-Gabe feststellten, gelang dies GEIBEL et al. (78) nicht.

Verzögerung der Lungereifung

-- (a) Diabetes mellitus.

Für die Kinder von Müttern mit latentem oder manifestem Diabetes mellitus wird eine bis sechsfach höhere ANS-Inzidenz angegeben als für die Vergleichspopulation (43, 51, 146, 164, 186, 214). Angezeigt wird die verzögerte Lungenreifung auch durch die amniale L/S-Ratio, die bei Diabetes-Patientinnen langsamer als normal ansteigt (7, 87, 159, 179, 203, 232). Dabei erscheint eine Häufung von ANS-Fällen mit L/S-Quotienten größer 2.0 (55, 76, 125, 146, 152). Demgegenüber kommen LOWENSOHN und GABBE (75, 133), USHER et al.(225) und CURET et al. (47) zu dem Schluß, daß eine L/S-Ratio von über 2.0 eine reife Lunge anzeigt, unabhängig von dem Vorliegen eines Diabetes bei der Schwangeren.

Der Mechanismus der verminderten Surfactant-Bildung bei Hyperinsulinismus haben DRAISEY et al. (53) und STUBBS (214) studiert: über eine Hemmung der Synthese von Glycerol-3-Phosphat und Dihydroxyacetonphosphat wird die Phospholipid-Produktion beeinträchtigt (s.a. 16).

-- (b) Rh-Isoimmunisation.

Wie bei diabetischen Patientinnen erfolgt der L/S-Ratio-Anstieg im Fruchtwasser bei Feten mit Rh-Inkompatibilität verlangsamt (31, 232), was als Hinweis einer verzögerten Lungenreifung gewertet werden kann. Physiologisch ist eine Rh-Isoimmunisation eine Art "Über-Stress" mit Schockzustand und den daraus resultierenden Folgen (insbesondere Mikrozirkulationsstörungen).

2.3 Klinische Daten und Laborparameter

Über die Vergesellschaftung von kindlicher Unreife mit dem Auftreten eines Atemnotsyndromes besteht hinreichend Klarheit. Zu keiner einhelligen Meinung gelangen die Untersucher bezüglich des Einflusses einer Sectio-Geburt auf die ANS-Entwicklung. Während USHER (225) und JONES (104) einen Zusammenhang zwischen Sectio und ANS sahen (verminderte Prostaglandin-Synthese durch Sectio ? 44,73), verneinten eben dies KENNY et al. (113). Daß trotz reifer L/S-Werte Atemnotsyndrome nach Sectiogeburten auftreten, was einige Beobachter bestätigten (55, 133, 146), bleibt ebenfalls nicht unwidersprochen (43, 76).

Die Geburtsart wird in dieser Untersuchung nicht mit den Ergebnissen korreliert.

Der APGAR-Index als Asphyxie-Indikator, in den auch das Atemverhalten eingeht, wird von manchen Untersuchern erniedrigt gefunden, wenn die Neugeborenen ein ANS entwickeln oder niedrige L/S-Quotienten aufweisen (43, 51, 102, 104, 113, 114, 129, 190, 219).

Inwieweit niedrige Hämoglobin- und pH-Werte für sich alleine betrachtet einen Hinweis für die Gefährdung des Neugeborenen durch ein Surfactant-Mangel-Syndrom liefern können, ist bislang nicht erschöpfend geklärt. Gesichert ist die pH-Abhängigkeit einiger Enzyme, die für die Lecithin-Synthese verantwortlich sind (90, 141). Ob postpartaler pH-Abfall die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines RDS erhöht, ist nicht beschrieben. Es sind aber auch keine Differenzen im Blut-pH bei RDS-Kindern im Vergleich zu Gesunden in der Literatur angegeben.+ Kinder mit reduzierter Gesamtmasse an roten Blutkörperchen er-

+ (Lit.: 113, 114)

scheinen nach den Ergebnissen von USHER et al. (226) und LINDER-KAMP et al. (129) anfälliger für ein RDS. Indessen gehen alle Schocksyndrome, gleich welcher Herkunft, mit Störungen in der Mikrozirkulation einher. Durch Proteinextravasation aufgrund gestörter Membranverhältnisse entsteht dann die eigentliche "Hyaline Membranenkrankheit".

Für die Auswertung und Interpretation der in dieser Untersuchung erhaltenen Ergebnisse wird der L/S-Grenzwert, der eine reife von einer unreifen Lunge trennt, bei 2.0 angesetzt. Dies ist insofern statthaft, als es nach der vorliegenden Literatur als genügend gesichert gelten darf, daß ein normaler Surfactant-Gehalt vorhanden ist, wenn die L/S-Ratio größer als 2.0 ist (Auswahl: 32, 33, 77, 80, 84, 91, 192, 193,205, 208, 216, 224). Für eine gute Korrelation zwischen der amnialen L/S-Ratio und solcher, die aus Pharyngeal-, Tracheal- und Magensaft-Aspiraten ermittelt wird, gibt es im Schrifttum Hinweise (6, 34, 136,137).

3 MATERIAL und METHODEN

3.1 Patientengut

Insgesamt wurden 53 Kinder untersucht, die in einem Zeitraum von 22 Monaten, von April 1978 bis Januar 1980, auf der Neugeborenen-Intensiv-Pflegestation des Dr. von Haunerschen Kinderspitals zu München behandelt worden waren. Von diesen 53 Kindern sind 40 Frühgeborene, d.h. das Geburtsgewicht liegt zwischen 1251 und 2500 Gramm oder die Tragzeit ist kleiner als 38 Wochen. Elf Kinder sind immatur mit Geburtsgewichten unter 1250 Gramm; zwei Kinder sind reif mit Geburtsgewichten über 2500 Gramm und Tragzeiten von 40 Wochen.

DAs Verhältnis von männlichen zu weiblichen Neugeborenen beträgt 29 zu 24. Bei den Beobachteten befinden sich fünf Zwillingspaare.

3.1.1 Klinische Daten

Die verwendeten Daten sind dem Schwangerschaftsverlaufsbogen, der Geburtsakte und den Überwachungsbögen der einzelnen Kinder entnommen.

3.1.1.1 Schwangerschaftsdaten

Berücksichtigt werden Schwangerschaftskomplikationen wie EPH-Gestose, vorzeitige Placentalösung, Placentainsuffizienz, Amnioninfektsyndrom, vorzeitiger Blasensprung, vorzeitige Wehen, intrauterine kindliche Infektionen und Rh-Inkompatibilität; ferner RDS-Prophylaxe mit Betamethason und Wehenhemmung mit Beta-Sympathikomimetika (Dilatol^{R}, Partusisten^{R} u.a.).

Auf die Erfassung mütterlicher Allgemeinerkrankungen wie Diabetes mellitus, Hyper-/Hypothyreose, Morphinabhängigkeit, chronische Glomerulonephritis (mit Hypertonus) sowie Hypertonie wurde gleichfalls Wert gelegt.

3.1.1.2 Geburts- und Neugeborenen-Daten

Folgende Daten werden verwendet:
- Gestationsalter (= GA)

- Geburtsart (Sectio - Spontangeburt)
- Geburtsgewicht (= GEW)
- APGAR-Werte für die erste und zehnte Minute (= APGAR 1, bzw. APGAR 10)

Etwaige Einflüsse und Auswirkungen der Therapie der Neugeborenen (im wesentlichen Antibiotika, bei 41 von 53 Fällen, sowie Mukolytika (Bisolvon^{R}), bei 24 von 53 Kindern) werden in dieser Untersuchung nicht verfolgt.

3.1.2 Labordaten und Respirator-Therapie-Parameter

Zur Auswertung gelangten die aus Trachealsekreten gewonnenen L/S-Werte (siehe Abschnitte 3.3 und 3.4) sowie die Respirator-Therapie-Parameter Sauerstoff-Gehalt der Atemluft (= % O_2) und der Beatmungsdruck in cm Wassersäule (= P) in den ersten 192 Lebensstunden, wobei der SAuerstoff-Gehalt und der Beatmungsdruck entsprechend dem Entnahmezeitpunkt des Trachealsekretes notiert wurde, so daß zu jedem L/S-Wert ein korrespondierender O_2- und Druck-Wert existiert.

Die ersten verfügbaren Werte für Hämoglobin (= 1.Hb), des pH (= 1.pH) und des CO_2-Partialdruckes (= 1.aPCO_2) aus dem arteriellen Blut gehen in die Berechnungen ein.

3.2 Einteilung der Gruppen

3.2.1 Viergruppeneinteilung

Entsprechend den Kriterien für RDS und für STRESS (= STR) (siehe Abschnitt 2.1 und 2.2) werden die 53 Kinder in nachstehende vier Gruppen sortiert:

- Gruppe 1 : mit RDS, mit STRess = RDS/STR
- Gruppe 2 : mit RDS, ohne STRess = RDS/NoSTR
- Gruppe 3 : ohne RDS, mit STRess = NoRDS/STR
- Gruppe 4 : ohne RDS, ohne STRess = NoRDS/NoSTR

Die Tabellen II bis V informieren über die klinischen Geburtsdaten, Stressursachen, Intubationsdauer sowie Überleben, bzw. Tod in den einzelnen Fällen.

Tab. II: Gruppe 1 - Liste der 17 Kinder mit RDS und mit STRess
Geburtsdaten und Stressursachen

Kind	GA	Geburts gewicht	Geburts art	APGAR Index	Stressform	Intub. dauer+	Über- leben
K.	28	1050	spontan	6 7	vorz. BS	6	+
E.	36	1620	Sectio	6 8	vorz. BS Amnioninf. Cortison Toxämie		+
S.	34	1400	spontan	3 8	v. Wehen Beta-Mimet.	14	+
G.	39	2490	Sectio	6 7	Amnioninf. Toxämie v. Wehen Beta-Mimet.	40	+
Z.	34	2000	spontan	9 10	v. Wehen Beta-Mimet.	10	+
M.	25	870	spontan	4 10	vorz. BS		-
B.	35	2600	spontan	6 8	v. Wehen Beta-Mimet. Plac.insuff	6	+
S.	34	1480	spontan	3 8	v. Wehen Beta-Mimet.	6	-
G.	32	1470	Sectio	4 9	EPH-Gestose	11	+
R.	28	1210	Sectio	3 10	vorz. BS	12	+
M.	30	1200	spontan	3 10	vorz. BS		-
L.	35	2660	Sectio	4 9	v. Wehen Beta-Mimet.	5	+
H.	37	2940	spontan	8 8	v. Wehen Beta-Mimet.	8	+
B.	26	850	spontan	0 3	v. Wehen Beta-Mimet.	120	-
G.	28	800	spontan	2 5	Amnioninf.		-
S.	34	1430	Sectio	1 7	EPH-Gestose Plac.insuff	5	+
L.	34		spontan	3 7			

Abkürzungen: GA = Gestationsalter; vorz. BS = vorzeitiger Blasensprung; Amnioninf. = Amnioninfektsyndrom; v. Wehen = vorzeitige Wehentätigkeit; Plac.insuff = Placentainsuffizienz; Beta-Mimet. = Beta-Sympathikomimetika zur Wehenhemmung; +Intub.dauer = Intubationsdauer (Tage).

Bereiche:	Gestationsalter	25 - 39 Wochen
	Geburtsgewicht	800 - 2940 Gramm
	APGAR 1	0 - 9
	APGAR 10	3 - 10

Tab. III: Gruppe 2 - Liste der 9 Kinder mit RDS, ohne STRess
Geburtsdaten

Kind	GA	Geburts gewicht	Geburts art	APGAR index	Intub. dauer+	Über- leben
W.	40	2010	Sectio	8 9	8	+
G.	37	1540	Sectio	8 9	8	+
E.	36	2700	Sectio	1 7	9	+
W.	35	2220	Sectio	5 10	8	+
F.	28	950	Sectio	2 10	4	-
I.	31	1000	spontan	3 5	14	+
G.	32	1350	Sectio	6 9	35	-
Z.	32	1740	spontan	6 9	6	+
T.	30	1400	Sectio	4 8	8	+

Bereiche:	Gestationsalter	28 - 40 Wochen
	Geburtsgewicht	950 - 2700 Gramm
	APGAR 1	1 - 8
	APGAR 10	5 - 10

+ in Tagen

Tab. IV: Gruppe 3 - Liste der 16 Kinder ohne RDS, mit STRess
Geburtsdaten und Stressursachen

Kind	GA	Geburts gewicht	Geburts art	APGAR index		Stressform	Intub. dauer+	Über- leben
V.	33	1490	Sectio	1	9	EPH-Gestose Plac.insuff	8	-
S.	27	1200	spontan	4	6	vorz. BS	17	+
K.	35	2530	Sectio	3	8	v. Wehen Beta-Mimet.	7	+
B.	29	1465	Sectio	5	9	v. Wehen Beta-Mimet. v. Plac.lös	24	+
H.	32.	2150	spontan	8	9	v. Wehen Beta-Mimet. Amnioninf.	5	+
H.	33	1500	Sectio	5	9	Cortison	10	+
N.	33	1840	Sectio	6	8	v. Wehen Beta-Mimet.	6	+
N.	33	1950	Sectio	5	8	v. Wehen Beta-Mimet.	4	+
F.	32	2960	spontan	5	8	Amnioninf.	10	+
B.	30	1450	spontan	6	9	v. Wehen Beta-Mimet.	10	+
S.	27	880	Sectio	1	4	vorz. BS v. Wehen Beta-Mimet.	8	-
F.	33	1650	Sectio	9	10	v. Wehen Beta-Mimet.	21	-
S.	37	2900	spontan	9	10	v. Wehen Beta-Mimet.	3	+
S.	33	1500	spontan	5	7			
B.	29	1190	Sectio	3	9	vorz. BS	38	+
S.	33	1540	spontan	2	7	vorz. BS	10	+

Bereiche: Gestationsalter 27 - 37 Wochen
Geburtsgewicht 880 - 2960 Gramm
APGAR 1 1 - 9
APGAR 10 4 - 10

+ in Tagen

Tab. V: Gruppe 4 - Liste der 11 Kinder ohne RDS, ohne STRess
Geburtsdaten

Kind	GA	Geburts gewicht	Geburts art	APGAR index	Intub. dauer+	Überleben
H.	40	3100	spontan	9 10		-
W.	33	1570	spontan	8 8	24	+
K.	40	3600	spontan	2 7		+
M.	35	1530	spontan	6 10		-
M.	33	2830	Sectio	6 9	6	+
W.	34	2110	Sectio	0 5		+
M.	32	1470	spontan	6 9	6	+
W.	32	1740	Sectio	8 10	6	+
Z.	36	2540	spontan	4 9	3	+
K.	34	1850	spontan	3 6	35	-
N.	35	2330	Sectio	8 10	5	+

Bereiche: Gestationsalter 32 - 40 Wochen
Geburtsgewicht 1470 - 3600 Gramm
APGAR 1 0 - 9
APGAR 10 5 - 10

+ in Tagen

3.2.2 RDS/NoRDS-Gruppen

Durch Zusammenfassen der Gruppen 1 und 2, sowie der Gruppen 3 und 4 ergeben sich zwei neue Gruppen, die sich unter Vernachlässigung des Faktors "STRESS" in dem Merkmal RDS/NoRDS unterscheiden.

3.2.3 STRess/NoSTRess-Gruppen

In gleicher Weise wie in Abschnitt 3.2.2 wird bei der Bildung der STR/NoSTR-Gruppen verfahren; bei diesen entfällt das Kriterium "RDS".

3.3 Probengewinnung und -aufbereitung

Das Absaugen der Kinder erfolgte sogleich nach der Intubation mittels handelsüblicher Einmalabsaugkatheter im Rahmen der routinemäßig durch-

geführten Tracheal- und Bronchialtoilette. Zuvor wurden ein bis zwei Milliliter steriler physiologischer Kochsalzlösung in den Tubus und in die Bronchien eingespritzt. Das mit Kochsalzlösung vermischte Sekret wurde unmittelbar nach der Gewinnung in einem konischen, mit Schraubverschluß versehenen Plastikröhrchen bis zur weiteren Verarbeitung bei - 18 bis - 20 Grad C tiefgefroren, um einen Abbau des enthaltenen Phosphatidylcholins sowie Phosphoethanolamins durch Phospholipasen gering zu halten (5). Jedes Röhrchen bekam zur eindeutigen Identifizierung eine Kennzeichnung mit Namen des Neugeborenen, Entnahmedatum und -zeitpunkt.

In unregelmäßigen Abständen wurde die Trachealtoilette und Probensammlung je nach den individuellen Erfordernissen fortgesetzt. Auf diese Weise wurden über eine durchschnittliche Beobachtungszeit von rund 200 Stunden, entspricht etwa 8.3 Tagen (Minimum zwei Tage, Maximum 24 Tage; jeweils ein Fall) zwischen zweiund acht Proben pro Tag und pro Kind gewonnen.

Blut- oder mekoniumkontaminiertes Material wurde von vornherein von der Verarbeitung ausgeschlossen, da nach BUHI und SPELLACY (32), die aus blut-, bzw. mekoniumkontaminierter Amnionflüssigkeit L/S-Ratio-Bestimmungen durchgeführt haben, eine Veränderung der Werte zu erwarten ist. Zu gleichen Erkenntnissen kamen STEIN und MONAGHAN (212), die mit gezielter Verunreinigung von Amnionflüssigkeit mit Blut experimentiert haben. In Abhängigkeit von der Menge zugesetzten Blutes sinkt der L/S-Wert.

3.4 L/S-Ratio-Bestimmung

Zur Anwendung gelangte eine Modifikation der Methode, die von ARMSTRONG und VAN WORMER (5) angegeben worden ist. Der L/S-Kit der Firma "Sarstedt" enthält sämtliche Materialien für die Durchführung der Dünn schichtchromatographie wie Lösungsmittel, Dünnschichtplatten, Laufmittel, Standards für Lecithin und Sphingomyelin und Bromthymol-Spray zum Sichtbarmachen der L- und S-Spots.

3.5 Aufbereitung der Labordaten

3.5.1 Tagesmittelwerte

Da keine fixen Materialentnahmezeiten vereinbart werden konnten (Überlastung des Pflegepersonals), zudem die Trachealtoilette sich an den individuellen Erfordernissen orientierte, mußte ein Verfahren gefunden werden, das die Ergebnisse der L/S-Bestimmungen miteinander vergleichbar macht. In Kenntnis des Geburtstages und der Geburtszeit wurden die Resultate jedes einzelnen Kindes aus den ersten 24 Stunden, aus den zweiten 24 Stunden und so fort bis zu den achten 24 Lebensstunden (entspricht der durchschnittlichen Beobachtungszeit) zu einem Tagesmittelwert zusammengefaßt. Die solchermaßen errechneten Tagesmittelwerte erlauben Vergleiche einerseits zwischen den Einzelfällen (kommt in dieser Arbeit nicht zur Darstellung), andererseits werden Vergleiche zwischen den verschiedenen Gruppen ermöglicht. Mit der Tagesmittelwert-Methode werden Einflüsse aus unterschiedlichen Geburtszeiten und entsprechenden "Lebenstagen" zum Verschwinden gebracht, indem immer die absolute Lebensdauer - in Stunden - betrachtet wird.

Das gleiche Vorgehen wie bei den L/S-Werten wird zur Berechnung der Tagesmittelwerte des Sauerstoff-Gehaltes der Beatmungsluft und des Beatmungsdruckes angewandt.

3.5.2 Nomenklatur

Die in den nachfolgenden Kapiteln aufscheinende Nomenklatur wird hier erklärt:

Die Gesamtbeobachtungszeit von 192 Stunden wird aufgeteilt in acht Blöcke zu je 24 Stunden.
L/S-Mittelwert aus den ersten 24 Stunden = LS-24
L/S-Mittelwert aus den zweiten 24 Stunden = LS-48
usw.: LS-72, LS-96, LS-120, LS-144, LS-168 und LS-192.

Die Mittelwerte für den Sauerstoff-Gehalt der Atemluft (= % O_2) werden analog gekennzeichnet: O_2-24, O_2-48, ..., O_2-192; ebenso der Beatmungsdruck (= P): P-24, P-48, ..., P-192.

3.6 Methodenkritik und Fehlerbetrachtung

3.6.1 Methode

Ein wesentlicher Kritikpunkt an der Methode zur L/S-Bestimmung - der Dünnschichtchromatographie - ist die schwierige interindividuelle Nachvollziehbarkeit der Größenbestimmung der Lecithin- und Sphingomyelin-Flecken. Um die systematischen Fehler möglichst gering zu halten, oblag die Auswertung der L- und S-Spots einer einzigen Assistentin.

Die semiquantitative Erfassung der L- und S-Spots vermittels Ausmessung der Flecken ist - technisch einwandfreies Arbeiten vorausgesetzt - eine wesentliche Quelle von Ergebnisungenauigkeiten. Die hohe Zahl falsch-positiver L/S-Quotienten ist möglicherweise auf eine zu niedrige Sphingomyelin-Fraktion zurückzuführen (NELSON, 244). So sollten bei der Dünnschichtchromatographie nur Färbemethoden zur Anwendung kommen, die die Lecithin- und Sphingomyelin-Fraktion gleich intensiv darstellen (OLSON und GRAVEN, 162). Die Anfärbung der Silica-Platten mit Bromthymol-Blau garantiert dies.

3.6.2 Fehler

Die in den Ergebnistabellen aufgelisteten L/S-Werte sind sämtlich mit zwei Stellen hinter dem Komma ausgewiesen. Da es sich um computerberechnete Tagesmittelwerte handelt, die also nicht durch Messung erhalten worden sind, wird keine übergroße Genauigkeit vorgespiegelt, die von der Methode nicht erbracht werden kann. Beim Sauerstoff-Gehalt der Atemluft und dem Beatmungsdruck wird eine Dezimalstelle notiert. Auf eine Erörterung von Rundungsfehlern und Fehlersummation, die bei den Berechnungen aufgetreten sind, wird verzichtet.

3.6.3 Fehler bei der Datensammlung

Die in die Auswertung miteinbezogenen Daten (siehe Kap. 3.1.1) wurden den Schwangerschafts- und Geburtsjournalen entnommen. Es werden also nur positive, aufgelistete Anamnesepunkte berücksichtigt. Eine wichtige Fehlerquelle enthalten somit die Journale, da im nachhinein natürlich nichts darüber ausgesagt werden kann, mit welcher

Genauigkeit die Anamnese erhoben worden ist.

Die Diagnose eines ANS sowie die Diagnose einer Stress-Symptomatik wird klinisch erbracht. Im Falle des ANS liegen keine pathologisch-anatomischen Erkenntnisse vor.

4 ERGEBNISSE

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse in zwei Teile gegliedert. Der erste Teil befaßt sich mit der Auswertung der allgemeinen klinischen Daten und der Laborparameter. Im Hauptteil werden dann das Verhalten der L/S-Ratio und die Beziehung der L/S-Ratio-Resultate zu den anderen Parametern abgehandelt.

Die verwendeten statistischen Tests werden für jede Ergebnistabelle gesondert genannt.

4.1 Vergleich der klinischen Daten und der Laborparameter zwischen den Gruppen

Tabelle VI zeigt die Ergebnisse der Auswertung der klinischen Daten Gestationsalter (= GA), Geburtsart (Sectio - Spontangeburt), Geburtsgewicht (= GEW), APGAR-Index der 1. und der 10. Minute (= APGAR 1 und APGAR 10) in den Gruppen RDS/STR, RDS/NoSTR, NoRDS/STR und NoRDS/NoSTR.

Gruppe Nr.	RDS/STR 1 n = 17	RDS/NoSTR 2 n = 9	NoRDS/STR 3 n = 16	NoRDS/NoSTR 4 n = 11	Total
GA	32.3 ± 4.1	32.9 ± 3.6	31.8 § ± 2.7	34.9 § ± 2.8	32.8 ± 3.5
Geb.-art	6 & Sectio 53.3 %	7 & Sectio 77.8 %	9 Sectio 53.3 %	4 Sectio 36.4 %	26 Sectio 49.1 %
GEW	1629 ± 698	1657 ± 575	1762 ± 600	2243 ± 707	1805 ± 674
APGAR 1	4.4 ± 2.2	4.8 ± 2.5	4.8 ± 2.5	6.0 ± 2.4	4.9 ± 2.4
APGAR 10	7.9 ± 1.9	8.4 ± 1.6	8.2 ± 1.6	8.5 ± 1.8	8.2 ± 1.7

§: $p < 0.01$, F-Test

&: $p < 0.05$, Chi-Quadrat-Test.

Die gewonnenen Ergebnisse zeigen, daß ein signifikanter Unterschied im Gestationsalter nur zwischen den Gruppen 3 und 4 aufgetreten ist. Die Sectiofrequenz war signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen 1 und 2 mit 53.3 % (6/17) in Gruppe 1 und 77.8 % (7/9) in Gruppe 2.

Tab. VII: Vergleich der klinischen Daten zwischen den Gruppen RDS und NoRDS sowie STRESS und NoSTRESS

Gruppe	RDS n = 26	NoRDS n = 27	STRESS n = 33	NoSTRESS n = 20
GA	32.5 ± 3.8	33.1 ± 3.1	32.1 § ± 3.4	34.0 § ± 3.3
Geb.-art	13 Sectio 50.0 %	13 Sectio 48.1 %	15 Sectio 45.5 %	11 Sectio 55.0 %
GEW	1639 ± 644	1958 ± 676	1696 ± 644	1972 ± 701
APGAR 1	4.6 ± 2.3	5.3 ± 2.5	4.6 ± 2.3	5.4 ± 2.4
APGAR 10	8.1 ± 1.8	8.3 ± 1.6	8.0 ± 1.7	8.5 ± 1.6

§: $p < 0.05$, F-Test.

Neben der signifikanten Differenz im mittleren Gestationsalter zwischen der STRESS- und NoSTRESS-Gruppe ergaben sich keine weiteren statistischen Auffälligkeiten.

In den Tabellen VIII und IX kommen die Resultate der Laborparameter 1.pH-Wert, 1.Hb-Wert und 1.aPCO_2-Wert in den vier Gruppen, bzw. in den zusammengefaßten Gruppen RDS, NoRDS, STRESS und NoSTRESS zur Darstellung.

Tab. VIII: Ergebnisse der Laborparameter in den vier Gruppen

Gruppe Nr.	RDS/STR 1 n = 17	RDS/NoSTR 2 n = 9	NoRDS/STR 3 n = 16	NoRDS/NoSTR 4 n = 11	Total n = 53
1.Hb (g/l)	171 ± 25	162 ± 13	157 ± 19	155 ± 23	162 ± 21
1.pH	7.24 ± 0.10	7.28 ± 0.08	7.26 ± 0.08	7.23 ± 0.15	7.25 ± 0.10
1. $aPCO_2$	51.3 ± 12.3	52.9 ± 9.9	55.3 ± 17.2	59.0 ± 23.7	54.2 ± 12.3

Tab. IX: Ergebnisse der Laborparameter in den Gruppen RDS, NoRDS, STRESS und NoSTRESS

Gruppe	RDS n = 26	NoRDS n = 27	STRESS n = 33	NoSTRESS n = 20
1.Hb (g/l)	168 ± 21	157 ± 20	164 ± 23	159 ± 18
1.pH	7.26 ± 0.09	7.25 ± 0.11	7.25 ± 0.09	7.26 ± 0.11
1. $aPCO_2$	51.9 ± 11.2	56.5 ± 19.0	53.4 ± 14.9	53.6 ± 16.9

Insgesamt befanden sich bei 39 von 53 Kindern (75.5 %) die ersten Hämoglobin-Werte (Bereich: 119 - 220 g/l) innerhalb des Normbereiches; in keiner Gruppe lagen die gemittelten Werte im Normalbereich.

27 von 53 (50.9 %) Kinder hatten einen ersten pH-Wert (Bereich: 7.03 - 7.43) von kleiner als 7.27, waren also deutlich in einer azidotischen Stoffwechsellage. Gleichwohl zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Auch war der erste gewonnene Wert der arteriellen CO_2-Spannung (Bereich: 32 - 99 mmHg) bei 35 von 53 (66.0 %) Kindern erhöht, ohne daß sich allerdings statistische Auffälligkeiten ergaben.

In Abbildung 1 ist der Verlauf des über den Tag gemittelten Beatmungsdruckes in den vier Gruppen über die Beobachtungszeit von 192 Stunden aufgezeichnet (Bereich: 8 - 50 cm H_2O).

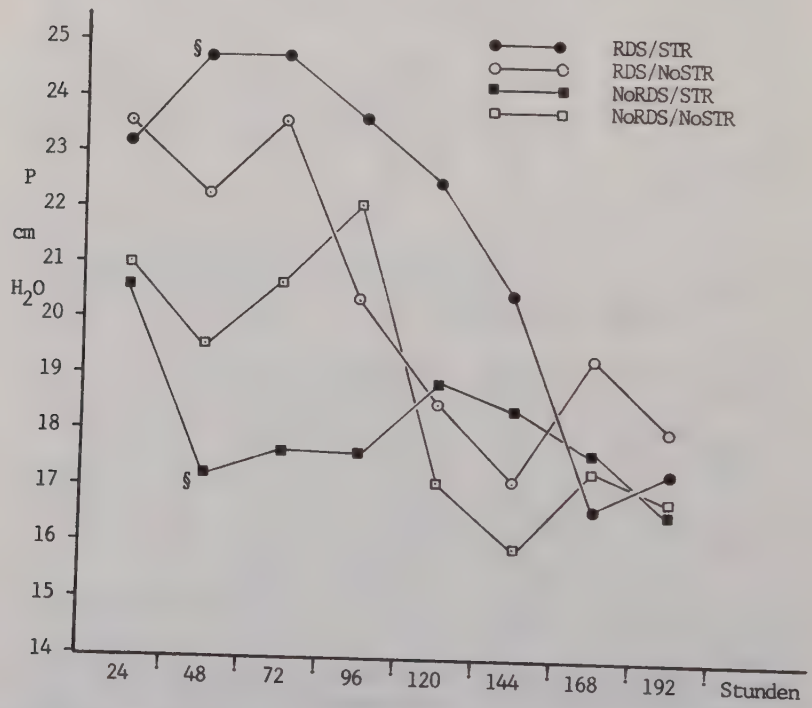

Abb. 1: Beatmungsdruck in den ersten 192 Lebensstunden in den Gruppen 1 bis 4. §: $p < 0.05$, F-Test.

Die Ergebnisse der Gruppen RDS und NoRDS, sowie STRESS und NoSTRESS sind in Abbildung 2 dargestellt.

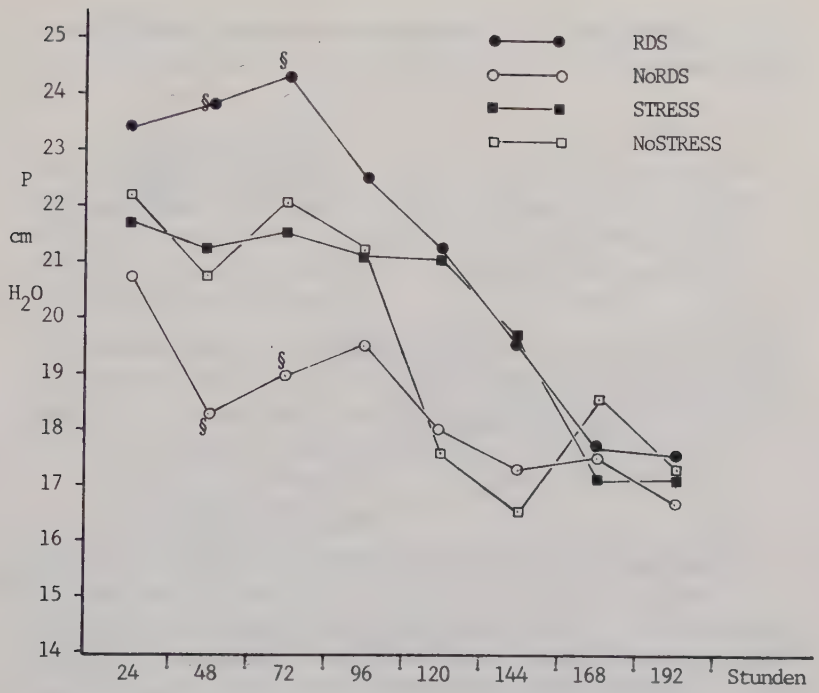

Abb. 2: Beatmungsdrucke in den ersten 192 Lebensstunden in den Gruppen RDS, NoRDS, STRESS und NoSTRESS.
§: $p < 0.05$, F-Test.

Der Verlauf des mittleren Sauerstoff-Gehaltes der Atemluft (Bereich: 21 - 80 %) wird in den Abbildungen 3 und 4 ersichtlich. (Abb. auf der folgenden Seite)
Auffällige Unterschiede: O_2-24 (§: $p < 0.05$, F-Test) zwischen den Gruppen RDS/NoSTR und NoRDS/NoSTR. O_2-48 und O_2-72 zwischen den Gruppen RDS/NoSTR und NoRDS/NoSTR, sowie RDS/STR und NoRDS/STR (§,&: $p < 0.05$, F-Test). O_2-168 (&: $p < 0.05$, F-Test) zwischen den Gruppen RDS/STR und RDS/NoSTR.

Die gemittelten Sauerstoff-Werte lagen bei den RDS-Kindern bis 96 Stunden signifikant höher als bei den NoRDS-Neugeborenen. Mit zunehmender Intubationsdauer nähern sich die Kurven immer mehr einander

an. Die STRESS- und NoSTRESS-Gruppen enthalten keine statistischen Auffälligkeiten.

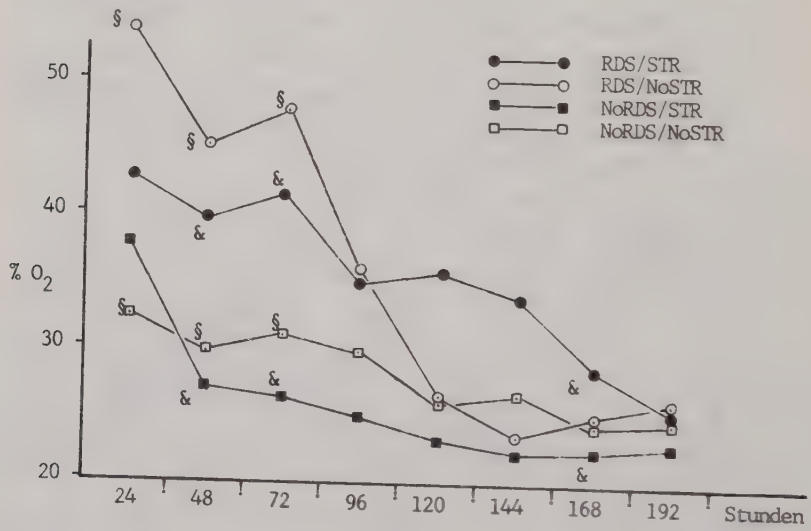

Abb. 3: Sauerstoff-Gehalt der Atemluft in % in den ersten 192 Lebensstunden in den Gruppen 1 bis 4.
§,&: $p < 0.05$, F-Test.

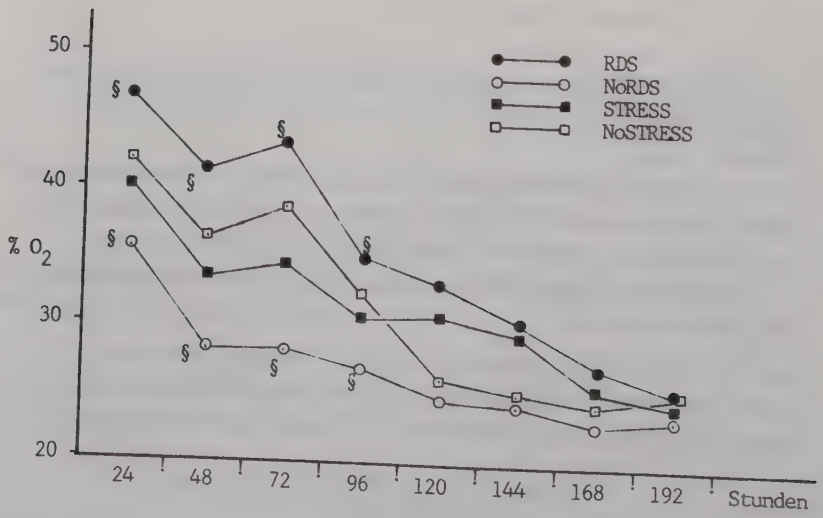

Abb. 4: Sauerstoff-Gehalt der Atemluft in % O_2 in den ersten 192 Lebensstunden in den Gruppen RDS, NoRDS, STRESS und NoSTRESS. §: $p < 0.05$, F-Test.

Mithilfe des FRIEDMAN-Testes wurde der Kurvenverlauf über die Beobachtungszeit von 192 Stunden analysiert. Einen signifikanten Abfall ($p < 0.05$) der mittleren O_2-Konzentrationen zeigte sich sowohl in den Gruppen 1 und 2 als auch in den RDS- und NoRDS-Gruppen, nicht jedoch in den Gruppen 3 und 4.

Aus den Abbildungen ist ersichtlich, daß mit zunehmender Lebensdauer der Sauerstoffbedarf in allen Gruppen kontinuierlich zurückgeht, bis nach etwa acht Tagen die Kinder mit normaler oder nur wenig sauerstoff-angereicherter Atemluft auskommen.

4.2 Verhalten der L/S-Ratio

Bei 45 von 53 (= 90.6 %) Kindern konnten innerhalb der ersten 24 Lebensstunden ein oder mehrere L/S-Werte erhalten werden, die zur Berechnung der Tagesmittelwerte herangezogen wurden. Der Bereich der L/S-Quotienten erstreckt sich von 1.20 als dem niedrigsten gewonnenen Wert bis zu 5.09.

4.2.1 Die Veränderungen der L/S-Ratio im Beobachtungszeitraum

Die Ergebnisse der L/S-Ratio-Messungen sind in den Abbildungen 5 bis 8 aufgezeichnet.

Auffälliges Ergebnis des Vergleichs der Gruppen 1 und 2 ist der signifikant unterschiedliche Wert ($p < 0.05$, F-Test) für LS-24: die "gestressten" RDS-Kinder beginnen mit einer L/S-Ratio von 2.51 ($\pm$ 0.78), wohingegen die "ungestresste" Gruppe einen Anfangswert von 1.71 ($\pm$ 0.30) aufweist. Die Kurvenverläufe selbst weichen innerhalb der ersten 72 Stunden auffällig voneinander ab (F-Test, $p < 0.05$ für LS-72), entwickeln sich dann nahezu parallel bis zum Ende der Beobachtungszeit nach 192 Stunden, wo die RDS/STR-Gruppe einen mittleren L/S-Wert von 2.84 ($\pm$ 0.46) annimmt, und die RDS/NoSTR-Kinder bei 3.19 ($\pm$ 0.83) liegen.

Im Gegensatz zu den obigen Ergebnissen fielen die initialen LS-24-Werte für die Gruppen 3 und 4 mit 3.38 (± 0.81), bzw. 2.94 (± 0.56) deutlich höher aus. Auch existieren keinerlei Schwankungen im Verlauf.

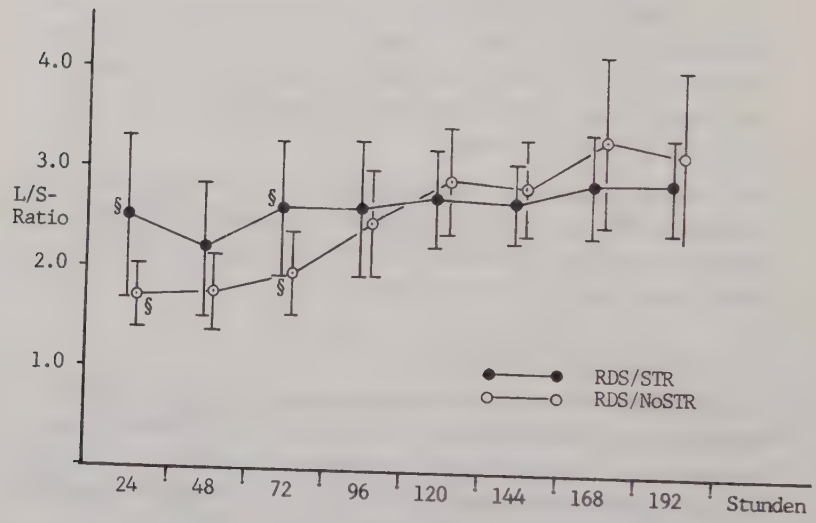

Abb. 5: Tagesmittelwerte der L/S-Quotienten der Gruppen 1 und 2 in den ersten 192 Lebensstunden.
§: $p < 0.05$, F-Test.

Nach 192 Stunden ermittelte sich für die NoRDS/STR-Gruppe eine L/S-Ratio von 3.25 (± 0.48) und für die NoRDS/NoSTR-Gruppe ein Wert von 2.78 (± 0.65). Der augenscheinliche Unterschied zwischen den Gruppen 3 und 4 - in der Gruppe 3 liegen sämtliche L/S-Resultate über 3.0, in Gruppe 4 lediglich ein Wert (LS-48) - schlägt sich statistisch signifikant nur für LS-72 nieder (F-Test, $p < 0.05$): 3.36 (± 0.72) zu 2.58 (± 0.12).

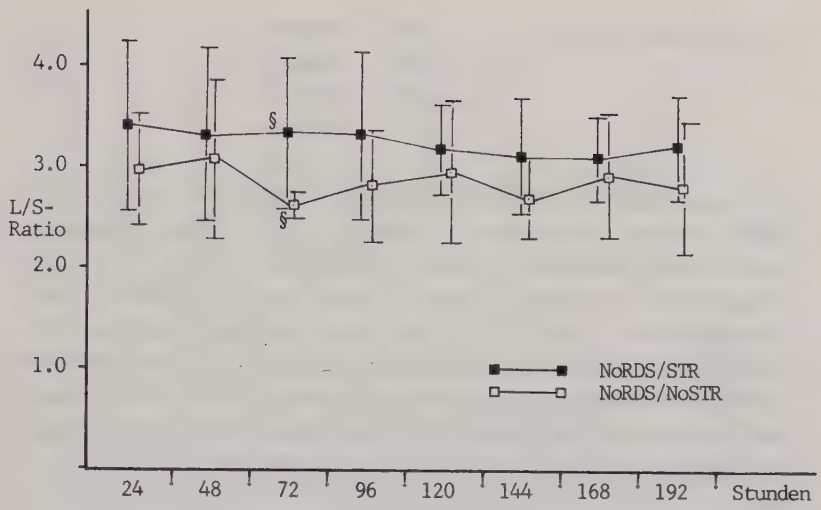

Abb. 6: Tagesmittelwerte der L/S-Quotienten der Gruppen 3 und 4 in den ersten 192 Lebensstunden.
§: $p < 0.05$, F-Test.

Tab. X: Tagesmittelwerte für LS-24 bis LS-96 der Gruppen 1 bis 4 (+ Standardabweichungen), Signifikanzen.

Gruppe Nr.	RDS/STR 1 n = 17	RDS/NoSTR 2 n = 9	NoRDS/STR 3 n = 16	NoRDS/NoSTR 4 n = 11
LS-24	2.51 § + & 0.78	1.71 + & 0.30 s	3.38 § + 0.81	2.94 + 0.56 s
LS-48	2.22 § + 0.63	1.79 + 0.37 s	3.32 § + 0.84	3.09 + 0.77 s
LS-72	2.63 § + & 0.64	1.96 + & 0.40 s	3.36 § + t 0.72	2.58 + t 0.12 s
LS-96	2.69 § + 0.66	2.48 + 0.50	3.31 § + 0.79	2.79 + 0.53

Signifikanzen (F-Test): §: $p < 0.05$ Gruppe 1 + 3
s: $p < 0.05$ Gruppe 2 + 4
&: $p < 0.05$ Gruppe 1 + 2
t: $p < 0.05$ Gruppe 3 + 4

Die zusammengefaßten Gruppen RDS und NoRDS weichen bis LS-96 signifikant different voneinander ab (F-Test, $p < 0.05$): RDS-Kinder starten mit einer durchschnittlichen L/S-Ratio von 2.24 ($\pm$ 0.75), NoRDS-Neugeborene weisen bereits innerhalb der ersten 24 Lebensstunden eine L/S-Ratio über 3.0 auf (3.23 $\pm$ 0.76). Nach 120 Stunden gleichen sich die Kurven. Über 96 Stunden betrachtet, ist der Anstieg der RDS-Kurve nach dem FRIEDMAN-Test ($p < 0.05$) statistisch auffällig, nicht jedoch das Verhalten der NoRDS-Kurve. Die LS-192-Werte beider Gruppen liegen mit 2.92 ($\pm$ 0.54), bzw. 3.04 ($\pm$ 0.58) dicht beisammen.

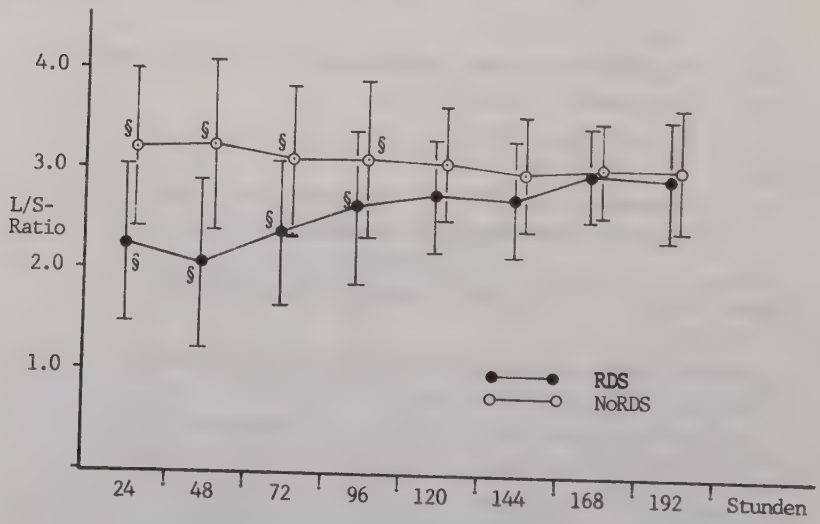

Abb. 7: Tagesmittelwerte der L/S-Quotienten der Gruppen RDS und NoRDS in den ersten 192 Lebensstunden.
§: $p < 0.05$, F-Test.

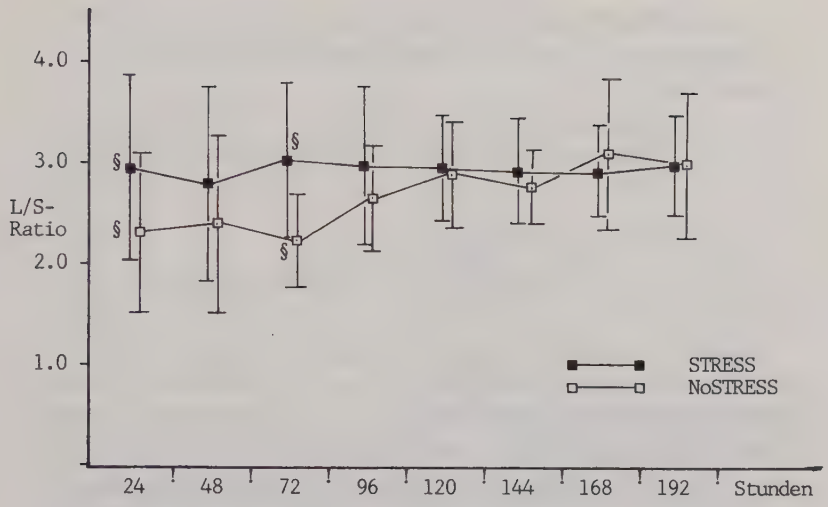

Abb. 8: Tagesmittelwerte der L/S-Quotienten der Gruppen STRESS und NoSTRESS in den ersten 192 Lebensstunden.
§: $p < 0.05$, F-Test.

Durch die Einteilung der Gruppen nach den Kriterien STRESS und No STRESS werden folgende Ergebnisse erzielt: LS-24 der STRESS-Gruppe ist mit 2.97 ($\pm$ 0.90) signifikant (F-Test, $p < 0.05$) von dem LS-24-Wert der NoSTRESS-Gruppe mit 2.37 ($\pm$ 0.77) verschieden; ebenso LS-72: 3.00 ($\pm$ 0.77) - 2.24 ($\pm$ 0.44); nicht jedoch LS-48: 2.77 ($\pm$ 0.92) - 2.39 ($\pm$ 0.81). Ab LS-96 liegen die Werte beider Gruppen nahezu parallel.

4.2.2 LS-24 als RDS-Indikator

Wie in Kapitel 2.2 bereits aufgeführt, wird in dieser Arbeit der L/S-Grenzwert, der eine reife von einer unreifen Lunge trennt, mit 2.0 angesetzt.

Um die Verläßlichkeit des LS-24-Wertes als Indikator für ein ANS zu prüfen, wurden die 45 ersten L/S-Tagesmittelwerte, die gewonnen werden konnten, in Kontingenztafeln in den entsprechenden Gruppen

1 bis 4, bzw. RDS und NoRDS aufgelistet und statistisch mit dem Chi-Quadrat-Test (und YATES'Korrektur wegen geringer Fallzahl) ausgewertet.

Tab. XI: LS-24 von 45 Kindern, eingeteilt nach dem Kriterium RDS NoRDS.

LS-24	RDS	NoRDS
L/S ≤ 2.0	9	1
L/S > 2.0	12	23
	$p < 0.001$	

Obgleich auffällig mehr RDS-Kinder einen initialen L/S-Wert unter 2.0 aufweisen als NoRDS-Neugeborene, wurde doch eine Rate von 57.1 % (12/21) falsch-negativer Resultate (im Hinblick auf das Vorliegen oder die Entwicklung eines RDS) gefunden. Dagegen steht die Häufigkeit von 4.2 % (1/24) falsch-positiven Ergebnissen in der NoRDS-gruppe.

Tab. XII: LS-24 von 21 RDS-Kindern, mit und ohne STRESS

LS-24	RDS/STR	RDS/NoSTR
L/S ≤ 2.0	4	6
L/S > 2.0	10	1
	$p < 0.05$	

"Gestresste" RDS-Kinder hatten überdurchschnittlich häufiger einen LS-24-Wert von größer als 2.0 als nicht-gestresste.

Tab. XIII: LS-24 von 30 STRESS-Kindern und 15 NoSTRESS-Kindern, mit und ohne RDS

LS-24	STR/RDS	STR/NoRDS	NoSTR/RDS	NoSTR/NoRDS
L/S $\leq$ 2.0	4	1	6	0
L/S $>$ 2.0	10	15	1	8
	nicht signifikant		$p < 0.005$	

Aus Tabelle XIII geht hervor, daß nur, wenn das Kriterium NoSTR vorliegt, zuverlässig zwischen RDS und NoRDS anhand des LS-24 unterschieden werden kann. In einem von sieben Fällen nicht-gestresster RDS-Kinder lag die initiale L/S-Ratio über 2.0; alle Neugeborene ohne RDS und ohne STRESS wiesen L/S-Quotienten von größer 2.0 auf.

4.2.3 Beziehungen der L/S-Ratio zu den klinischen Daten und Labor-Parametern.

In Abbildung 9 ist der LS-24-WERT von 45 Kindern gegen das Gestationsalter aufgetragen.

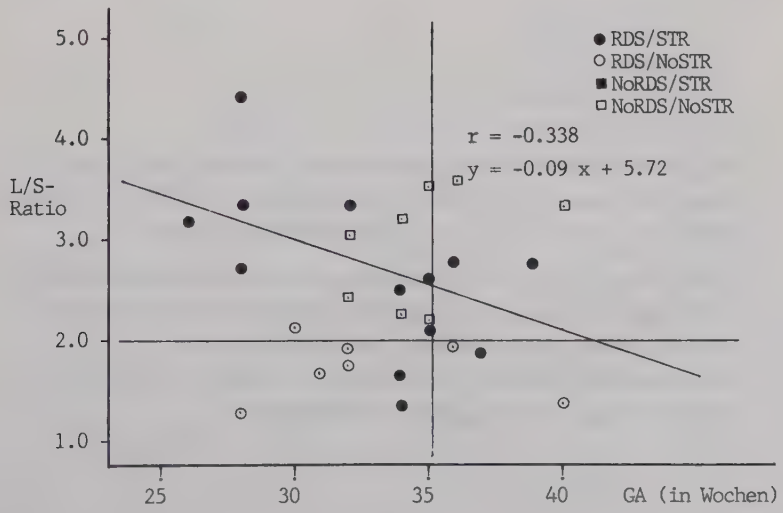

Abb. 9: LS-24 von 45 Neugeborenen in Relation zum Gestationsalter

Die Korrelation von LS-24 von allen Neugeborenen und dem Gestationsalter ist mit $r = -0.338$ ($n = 45$) auffällig ($p < 0.05$). aber schwach ausgeprägt; zudem verläuft sie negativ, d.h. mit sinkendem Gestationsalter steigt der LS-24-Wert.

Nach Ordnung der Daten in die RDS- und NoRDS-Gruppe bleibt die Korrelation LS-24 - GA signifikant ($r = -0.42$, $p < 0.05$, $n = 24$) lediglich bei den NoRDS-Kindern bestehen.

9 von 16 Kindern mit RDS (= 56.3 %), die vor der 36. Schwangerschaftswoche geboren wurden, hatten einen LS-24-Wert über 2.0. Dagegen wiesen 20 von 21 (= 95.2 %) NoRDS-Kindern, deren Gestationsalter kleiner als 36 Wochen war, eine initiale L/S-Ratio von größer als 2.0 auf. 8 der 9 RDS-Kinder mit einer LS-24 unter 2.0 waren intrauterinen Stress-Einflüssen unterworfen.

Tab. XIV: LS-24 von 37 RDS- und NoRDS-Kindern, mit Gestationsalter unter 36 Wochen.

LS-24	RDS	(+ STR)	NoRDS	(+ STR)
L/S < 2.0	7	(3)	1	(1)
L/S > 2.0	9	(8)	20	(14)
	$p < 0.025$			

Eine Beziehung zwischen den APGAR-Asphyxie-Indices der 1. und 10. Minute war ausschließlich für die RDS-Gruppe mit APGAR 10 zu beobachten (Abb. 10), ($p < 0.05$). Siehe übernächste Seite.

In Abbildung 11 sind die Tagesmittelwerte des Beatmungsdruckes P der ersten 24 Lebensstunden gegen die dazugehörigen L/S-Quotienten aufgetragen (alle Gruppen). Siehe nächste Seite.
Ein Zusammenhang zwischen LS-24 und P-24 konnte nicht dargestellt werden ($r = -0.23$, $n = 43$, nicht signifikant).

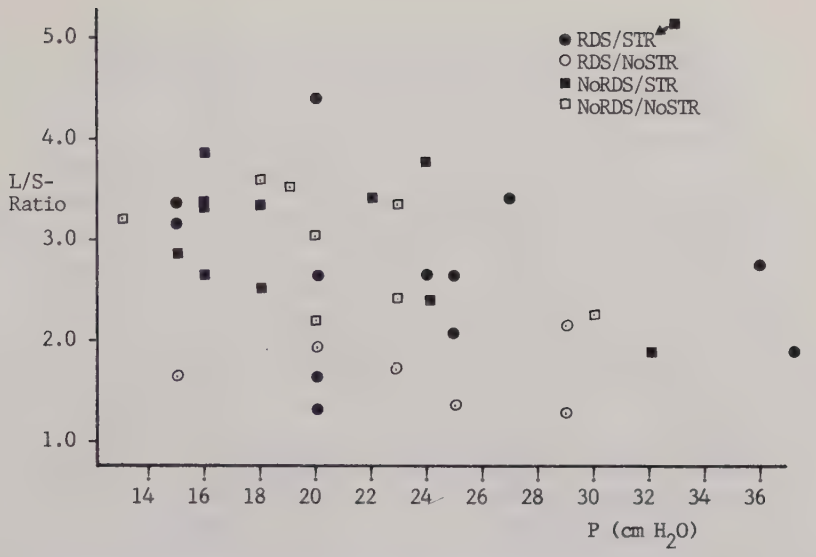

Abb. 11: LS-24 gegen P-24, von allen Gruppen (n = 43)

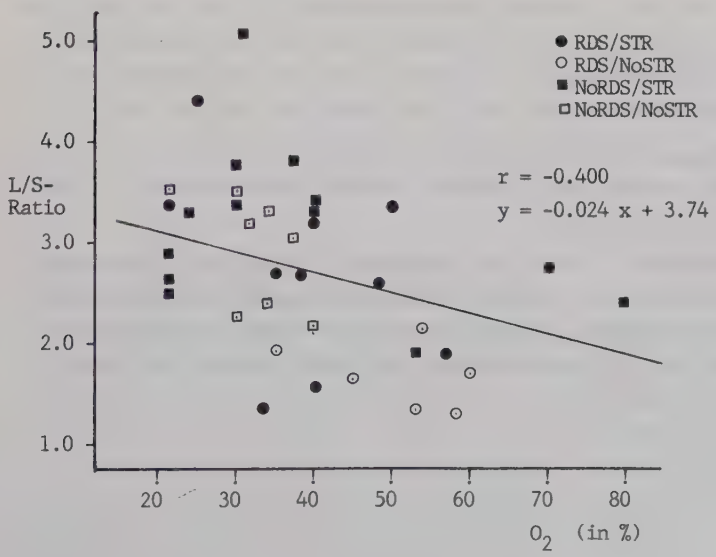

Abb. 12: LS-24 gegen O_2-24, von allen Gruppen (n = 43)

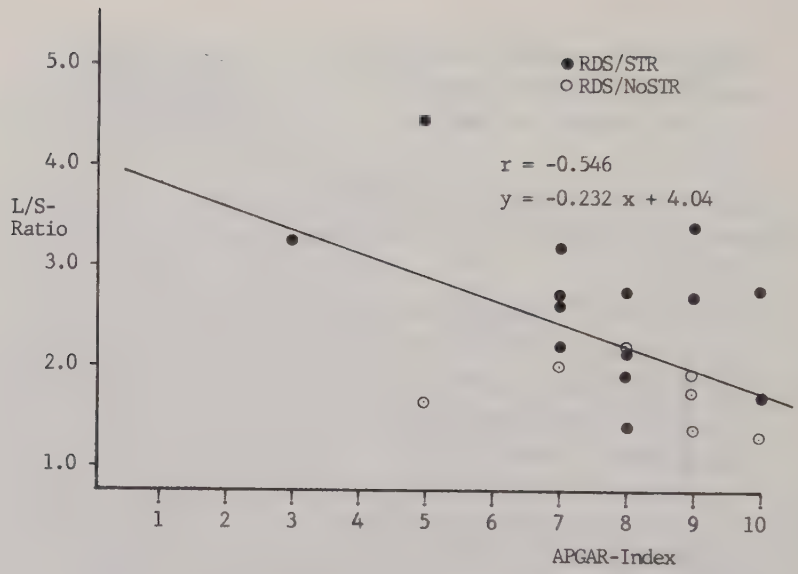

Abb. 10: Korrelation zwischen LS-24 und APGAR 10 bei 21 RDS-Kindern

Die Abbildung 12 sichtbar gemachte Relation zwischen LS-24 und O_2-24 zeigt, daß mit sinkender Initial-L/S-Ratio der Sauerstoff-Bedarf der Neugeborenen steigt. Die Korrelation von -0.40 ist zwar auf dem 5-%-Niveau signifikant, aber nicht sonderlich eindrücklich.

Unabhängig von der Gruppeneinteilung wurden keine signifikante Beziehung zwischen dem LS-24-Wert und den Laborparametern 1.Hb, 1.aPCO_2 und 1.pH festgestellt.

In Abbildung 13 ist die Beziehung zwischen LS-24 und dem Geburtsgewicht dargestellt; die waagerechte, bzw. vertikale Trennlinie markiert den Übergang von einer reifen zur unreifen Lunge: L/S-Ratio = 2.0, bzw. die kritische Geburtsgewichtsgrenze von 2500 Gramm.

Siehe nächste Seite.

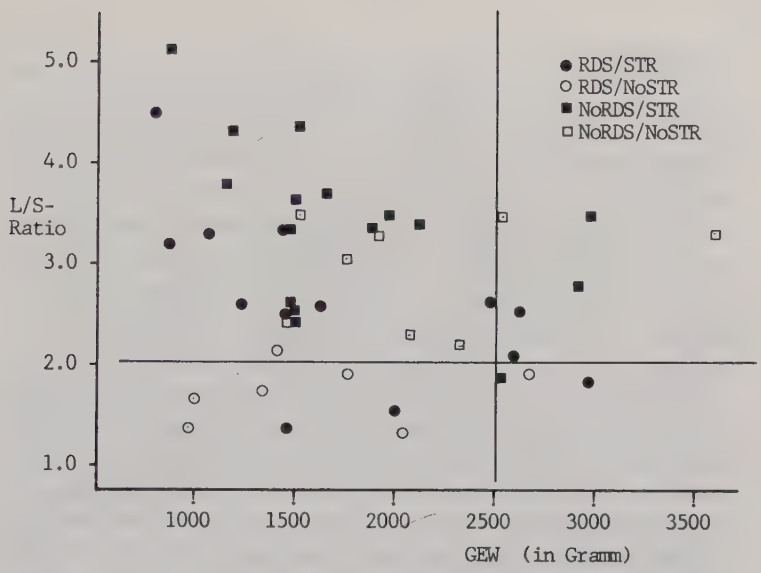

Abb. 13: LS-24 und Geburtsgewicht (GEW) von 45 Kindern

5 DISKUSSION

Die ersten Arbeiten von GLUCK et al. (87, 89) haben den Beweis erbracht, daß mit der aus Amnionflüssigkeit gewonnenen L/S-Ratio ein verläßlicher Parameter für die Auftretenswahrscheinlichkeit eines postnatalen Atemnotsyndromes besteht. Diese Erkenntnis ist von verschiedenen Autoren in zahlreichen Untersuchungen bestätigt worden: die Angaben über die RDS-Häufigkeit, wenn eine L/S-Ratio unter 2.0 vorliegt, schwanken in der Literatur zwischen 75.5 % (77) und 17.9 % (147) (weitere Inzidenz-Angaben in der Literatur: 28, 51, 119, 125, 139, 151, 199, 206, 216). Da doch zum Teil beträchtliche Unterschiede in den RDS-Inzidenzen festgestellt worden sind, ist der L/S-Ratio-Grenzwert von 2.0, der den Übergang von einer reifen zu einer unreifen Lunge markiert, nicht unwidersprochen geblieben (Beispiele: 32, 33, 55, 76, 77, 80, 87, 91, 98, 100, 101, 120, 160, 192, 193, 205, 208, 216). Zwischen 0 und 30.2 %, je nach Untersucher, aller RDS-Kinder hatten eine L/S-Ratio über 2.0 (3, 51, 139, 144, 199, 229). Die Tendenz zu falsch-positiven (die Lungenreife anzeigenden) L/S-Quotienten ist bei Kindern von diabetischen Müttern besonders ausgeprägt (3, 55, 75, 76, 92, 119, 131, 133).

KUHNERT et al. (120), LINDBACK et al. (128), JENKINS et al. (103) und DUCK-CHONG et al. (54) setzen den L/S-Grenzwert bei 2.5 . OGAWA (160), LOEFSTRAND (130), SPELLACY (206), GOLDE (91) und AUBRY (7) sprechen von einem geringen RDS-Risiko, wenn die L/S-Ratio 2.0 übersteigt. Aus Untersuchungen von Diabetes-Schwangerschaften geht hervor, daß auch jenseits einer L/S-Ratio von 2.5 noch Fälle mit RDS auftreten können (43, 47, 146, 152). OLSON et al. (163) postulieren einen kritischen L/S-Grenzwert von 3.5, dem man prognostische Aussagekraft für alle Gestationsalter zuschreiben kann. Entwickelt sich nach WORTHINGTON (238) ein RDS trotz einer L/S-Ratio über 2.0, so weist dies auf eine intrauterine Asphyxie hin, wohingegen ein echter Surfactant-Mangel durch eine L/S-Ratio unter 2.0 angezeigt wird.

Die Methode der antenatalen Surfactant-Bestimmung gründet auf der Voraussetzung, daß die Amnionflüssigkeit via Trachea und Bronchial-

system mit der Lungenoberfläche in Verbindung steht und solchermaßen mit den Sekretionsprodukten aus dem Atemtrakt angereichert wird. So bietet sich auch die Möglichkeit, durch postpartale Gewinnung von TRacheal-, Pharyngeal- und Magensaft-Aspiraten zu Lungenreifungsparametern zu gelangen. CALLEN (34), PEARSON (171), PELEG (173) und STUBER (215) fanden eine gute Übereinstimmung zwischen L/S-Quotienten aus Amnionflüssigkeit und Pharyngealsekreten, wenngleich nach PEARSON, PELEG und STUBER L/S-Quotienten aus Pharyngeal-Aspiraten etwas höher lagen als in der Amnionflüssigkeit. Zum gleichen Ergebnis kamen ARMSTRONG (6) und McCLURE (136, 137), die L/S-Quotienten aus Magensaft-Aspiraten ausgewertet haben. Die höheren L/S-Werte sind nach ARMSTRONG (6) auf die höhere Phosphoadenylphosphatase-Aktivität im Magensaft zurückzuführen.

Die in dieser Arbeit gemessenen L/S-Werte erstrecken sich über einen Bereich von 1.30 bis 5.09 . Andere Untersucher (14, 110, 156, 215, 231) geben zwar L/S-Quotienten unter 1.0 und über 7.0 bis 30.0 an, jedoch decken sich die L/S-Bereiche dieser Untersuchung mit denen, die von BARR (14), BLUMENFELD (25), CALLEN (34), KANTO (109, 110), PARKINSON (168), SALVADORI (188), STUBER (215) und WELLER (231) angegeben wurden.

Das Ziel dieser Arbeit ist es, die Wertigkeit postnatal bestimmter L/S-Quotienten für die Diagnose eines RDS zu ermessen unter besonderer Beachtung von Stresseinflüssen, denen das Neugeborene während der Schwangerschaft unterworfen war.

Aus den Ergebnissen geht hervor, daß die postnatal ermittelte L/S-Ratio aus Tracheal-Aspiraten ein gutes diagnostisches Kriterium für das Vorliegen eines Atemnotsyndromes darstellt; jedoch vermögen die L/S-Quotienten nicht unzweifelhaft zwischen dem Vorliegen und der Abwesenheit eines RDS zu differenzieren, sofern man postuliert, daß eine reife Lunge eine L/S-Ratio über 2.0 aufbringt.

Insgesamt erfüllten 26 von 53 untersuchten Kindern die klinischen und radiologischen Voraussetzungen für die Diagnose eines Atemnotsyndromes. Bei 21 Neugeborenen konnten innerhalb der ersten 24 Lebensstunden Tracheal-Aspirate hinsichtlich der L/S-Ratio analysiert

werden. 12 von 21 L/S-Quotienten waren größer als 2.0, wiesen also auf eine reife Lunge hin. Das entspricht einer Rate von 57.2 % falsch-positiven Resultaten. Von den Neugeborenen ohne RDS lag lediglich ein Wert von 24 L/S-Werten unter 2.0, was eine Quote von 4.2 % falsch-negativer Ergebnisse ergibt.

Für die RDS-Gruppe wurde ein Tagesmittelwert für LS-24 von 2.24 ($\pm$ 0.75) errechnet. In der NoRDS-Gruppe ergab sich ein durchschnittlicher Wert von 3.23 ($\pm$ 0.75). Zu ähnlichen Resultaten gelangten BARR (14), CALLEN (34), OBLADEN (156, 158, 159) und PARKINSON (168), wenngleich die im Schrifttum angegebenen Werte für die Neugeborenen ohne Atemnotsyndrom höher ausgefallen sind als die eigenen (6, 156, 158, 159, 215). Allerdings haben OBLADEN et al. (159) die Messungen an Kindern mit einem durchschnittlich höherem Gestationsalter durchgeführt. Dennoch bleibt der relativ geringe Ausfall der L/S-Ratio bei gesunden Neugeborenen, bzw. bei allen Kindern nach acht Lebenstagen ungeklärt, da auch Bereinigung der Gruppen von Faktoren, die angeschuldigt werden, die Ausreifung der Lunge zu verzögern, wie Sectiofrequenz, unterschiedliche mittlere Gestationsalter und unterschiedliches Geburtsgewicht, keinen Aufschluß bringt. So ist am ehesten an eine Ursache in der Methode zu denken, obwohl die Dünnschichtchromatographie in der Modifikation nach ARMSTRONG und VAN WORMER (5) gemeinhin als zuverlässig gilt.

Der weite Bereich der LS-24 der RDS-Kinder von 1.30 bis 4.40 steht im Gegensatz zu Ergebnissen anderer Untersucher. ARMSTRONG (6), RETBI (183) und SALVADORI (188) fanden bei ihrer Analyse von Magensaft-, bzw. Pharyngeal-Aspiraten überhaupt keine falsch-positiven Ergebnisse; bei McCLURE (137) hatte nur eines von 93 Kindern ein RDS und eine L/S-Ratio über 2.0 (= 1.1 % falsch-positiv). OBLADEN (156, 157) hatte in seinen Ergebnissen eine Rate von 20 % falsch-negativen Aussagen, bei seinen Zwillingsstudien jedoch kein einziges falsch-positives Resultat. In den von BARR et al. (14) gemachten Untersuchungen hatte ein RDS-Kind von 15 eine L/S-Ratio von 2.1 (entspricht einer Rate von 6.7 % falsch-positiven Ergebnissen).

Um die Frage, wodurch der hohe Anteil von 57.1 % falsch-positiven L/S-Werten bei den RDS-Kindern zustande kommt, zu beantworten, wurde

versucht, die postulierte Hypothese, daß antenataler Stress in dem hier verwendeten Sinne (siehe Kapitel "STRESS") ein maßgebliche Rolle bei der Determinierung der L/S-Ratio spielt, durch das vorliegende Zahlenmaterial zu untermauern. Die Ergebnisse der seriell gemessenen Tagesmittelwerte der L/S-Ratio lassen folgende Schlüsse zu:

- RDS-Neugeborene unterscheiden sich von der Kontrollgruppe bis 96
- Stunden nach der Geburt signifikant in ihren L/S-Werten. Ebenso
- Unterscheiden sich die STRESS- und NoSTRESS-Gruppen in LS-24 und
- LS-72 signifikant, was darauf hinweist, daß auch der Faktor "STRESS"
- auf die L/S-Ratio Einfluß nimmt.

Dieses Ergebnis wird gestützt durch die signifikanten Unterschiede von LS-24 und LS-72 in den Gruppen 1 und 2 (RDS/STR und RDS/NoSTR). 10 von 14 gestressten RDS-Kindern hatten L/S-Werte, gemittelt über die ersten 24 Lebensstunden, von größer 2.0, dagegen lag nur ein ungestresstes RDS-Neugeborenes über dieser Marke. Die ungestressten Kinder ohne Atemnotsyndrom hatten sämtlich LS-24-Werte von über 2.0. Diese Resultate legen den Schluß nahe,

- daß bei Vorhandensein des Kriteriums "NoSTRESS" eine Diagnose RDS oder NoRDS aus der Initial-L/S-Ratio getroffen werden kann.

Allerdings erbrachten die seriellen Messungen der L/S-Quotienten der Gruppen 1 und 3 signifikante Unterschiede von LS-24 bis LS-144. Die unreife, zum Atemnotsyndrom prädisponierende Lunge scheint nur zu einem gewissen Grade einen Reifungsschub durch Stress-Einflüsse zu erfahren.

Daß sich antenataler Stress auf die Ausreifung der Lungen auswirkt, was wiederum an der L/S-Ratio sowohl in Amnionflüssigkeit wie auch in Pharyngeal-, Tracheal- und Magensaft-Aspiraten ablesbar ist, wird von vielen Autoren bestätigt. So beschrieben PELEG und GOLDMAN (173) höhere L/S-Quotienten in Pharyngeal-Aspiraten als in Amnionflüssigkeit, nachdem also Geburtswehen aus das Kind eingewirkt haben. OBLADEN et al. (159) weisen auf die Einflüsse von Stress-Faktoren wie Beta-Mimetika-Tokolytika (z.B. Isoxsuprin) und vorzeitigen Blasensprung auf die postnatale L/S-Ratio hin und erklären den Anstieg aus einer vermehrten Lecithin- sowie Phosphatidylglycerol-Freisetzung, die auch bereits vor der 30. Schwangerschaftswoche wirksam wird.

Den Effekt von Isoxsuprin auf die L/S-Ratio aus Fruchtwasser haben VAN IDDEKINGE et al. (227) in ihrer Untersuchung feststellen können. Die L/S-Ratio wird ebenfalls durch chronische Abruptio placentae, Placenta-Infarkte mit nachfolgender Placenta-Insuffizienz, chroni-Toxämie, renal bedingtem Hypertonus, Sichelzellanämie und vorzeitigem Blasensprung angehoben (86, 89, 165, 184). Den Nachweis der Wirkung maternaler Glucocorticoid-Verabreichung auf die L/S-Ratio haben SPELLACY (207), SMITH (204), KOTAS (118), EKELUND (59), CASPI (35) und ARIAS (4) erbringen können. LORENZ et al. (132) beschreiben einen Anstieg der Amnionflüssigkeit-L/S-Ratio nach Bromhexin-Gabe; nach GEIBEL et al. (78) hat Bromhexin nur nach der 29. Schwangerschaftswoche einen förderlichen Einfluß.

Die weitaus häufigste Stress-Ursache war bei 17 von 33 Schwangerschaften das Auftreten von vorzeitigen Wehen, die sämtlich den Einsatz von Tokolytika (in der Regel Dilatol^{R} oder Partusisten^{R}) erforderlich machten, gefolgt von neun Fällen mit vorzeitigem Blasensprung (BS länger als 36 Stunden zurückliegend); fünf Patientinnen entwikkelten ein Amnioninfektsyndrom, bei vier Schwangeren trat eine EPH-Gestose auf. Nur zwei Schwangeren wurde wegen drohender Frühgeburt als Atemnotsyndrom-Prophylaxe Cortison verabreicht. Die restlichen Ursachen sind Placenta-Insuffizienz (4 Kinder), vorzeitige Placentalösung (1 Kind) und chronische Toxämie (1 Kind). Manche Patientinnen vereinigten mehrere Stressursachen auf sich.

Die Beobachtung des L/S-Anstieges von RDS-Kindern postpartal, der sich in dieser Untersuchung über 96 Stunden erstreckt, wurde ebenfalls von anderen Autoren gemacht (14, 109, 110, 156 - 158). Im Gegensatz zu den Resultaten von BARR et al. (14) und OBLADEN et al. (157) reicht jedoch der Anstieg nicht über 96 Stunden hinaus; danach pendeln sich die Werte für alle Neugeborenen auf einem Plateau von etwa 3.0 ein. Kinder ohne RDS weisen überhaupt keinen Anstieg der L/S-Ratio auf, wie dies OBLADEN und GLUCK sahen.

Betrachtet man die seriellen L/S-Quotienten der Einzelfälle, so ist evident, daß unabhängig von der Gruppe 30 Kinder eine aufsteigende Tendenz über 96 Stunden zeigen; 22 Kinder haben fallende Werte. Es

findet sich aber keine Häufung von sinkenden Serien in einer Gruppe, genausowenig ist eine sinkende Serie überdurchschnittlich häufig mit dem Nichtüberleben des RDS vergesellschaftet. Prognostische Schlüsse aus dem Verhalten der L/S-Ratio sind demzufolge nicht zweifelsfrei zu ziehen. Hingegen erlauben die Ergebnisse der Untersuchungen von KANTO und Mitarbeiter (109 - 111) die Folgerung, daß der Grad der Änderung der L/S-Werte aussagekräftig bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeit ist. OBLADEN streitet die prognostische Wertigkeit ab, da sowohl bei RDS- wie bei NoRDS-Kindern, als auch bei Nicht-Überlebenden ein L/S-Anstieg zu vermerken ist (156 - 158). Offensichtlich ist das Enzymsystem der Lunge in der Lage, auch nach Ausprägung eines RDS die Surfactant-Synthese anzukurbeln. Mithin bremst ein Atemnotsyndrom per se nicht die Surfactant-Bildung. Wenn die L/S-Werte postpartal nicht ansteigen, müssen womöglich tiefgreifende Alterationen im kindlichen Organismus ablaufen, die das Enzymsystem empfindlich zu stören vermögen.

Eine erstaunliche Erkenntnis ist die Tendenz der LS-24, mit sinkendem Gestationsalter eher höhere denn fallende Werte anzunehmen. Das gilt nur für die NoRDS-Gruppe; LS-24 und GA sind bei Neugeborenen mit Atemnotsyndrom völlig beziehungslos. Zwar ist obiger Trend schwach ausgeprägt - die Korrelation LS-24 und GA von $r = -0.338$, $y = -0.09\,x + 5.72$, ist auf dem 5-%-Niveau signifikant - widerspricht jedoch den in der Literatur angegebenen Resultaten. Es finden sich nahezu ausschließlich Hinweise für eine positive Abhängigkeit der L/S-Ratio mit dem Gestationsalter (48, 51, 53, 60, 61, 80, 86, 87, 105, 119, 120, 121, 123, 128, 139, 146, 152, 168, 170, 194, 203, 213, 215, 224, 227, 228, 231). In der Regel beginnt der Anstieg in der 34.-36. Schwangerschaftswoche. Dagegen beschrieben OBLADEN et al. (157), daß die Trachealsekret-L/S-Ratio von acht untersuchten Zwillingspaaren in keiner Verbindung zum Gestationsalter steht. Zum gleichen Ergebnis gelangten ROUX et al. (187), OLSON et al. (163) und NAKAMURA et al. (153). RICHARDSON et al. (184) und MORRISON et al. (144) berichteten von einem Anstieg der L/S-Ratio nach länger zurückliegendem Blasensprung unabhängig von Gestationsalter.

Da sich bei der Auswertung des mittleren Gestationsalters der Gruppen 1 bis 4 keine signifikanten Differenzen ergaben, fanden sich auch nicht

überdurchschnittlich viele RDS/NoSTR-Kinder unterhalb einer Grenze des GA von 32 Wochen, die durch ihre niedrigen LS-24-Werte die negative Korrelation erklären könnten. Die Beziehungslosigkeit des Geburtsgewichtes zur initialen L/S-Ratio ergibt sich folgerichtig aus der mangelnden Korrelation von LS-24 zum Gestationsalter; denn zwischen GA und GEW besteht bekanntlich eine enge Verbindung.

Möglicherweise bringt die Analyse der einzelnen Stress-Ursachen hinsichtlich der Qualität und der Dauer der Einwirkung auf den Feten Auschluß über den Grad der postpartalen Ausprägung der L/S-Ratio. Als weitgehend gesichert gelten der Einfluß der Länge der Einwirkung von prophylaktisch verabreichten Cortison und des Stresses, der von einer gesprungenen Fruchtblase ausgeht (Lit.: 13, 18, 20, 21, 38, 84, 117, 124, 126, 143, 184, 189, 195 - 197, 217, 218, 221, 222, 241). Tatsächlich zeigte sich in dieser Untersuchung ein Trend zu vorzeitigen Wehen und Tokolytika-Administration als den einzigen Stress-Einflüssen jenseits der 32. Schwangerschaftswoche (bei 12 von 17 STRESS-Kindern vorzeitige Wehen in der Schwangerschaft), wohingegen beispielsweise vorzeitiger Blasensprung und Amnioninfektsyndrom etwa gleichverteilt vor und nach der 32. SSW vorkamen. Die geringe Fallzahl macht jedoch eine statistische Auswertung unstatthaft.

In dieser Untersuchung gibt es keine Hinweise dafür, daß Kinder, die durch Schnittentbindung auf die Welt kamen, zum einen eine höhere RDS-Inzidenz aufweisen, noch daß zum anderen die LS-24 auffällig häufiger unter dem Grenzwert von 2.0 zu liegen kam. Die Art der Geburt ist von vornherein nicht in die beiden Kategorien STRESS und NoSTRESS aufgenommen worden, da für die Wirksamkeit von Stress eine Mindestdauer von 24 Stunden - in Abhängigkeit von der Art - für notwendig erachtet wurde. Insofern erstaunen die Häufigkeiten von 50 % Sectiogeburten bei den RDS-Kindern, bzw. 48.1 % bei den NoRDS-Kindern nicht. Selbst wenn das Kriterium STRESS wegfällt, entwickelt sich kein auffälliger Trend zu L/S-Quotienten unter 2.0, vergesellschaftet mit Sectiogeburt, ebensowenig wie mehr L/S-Werte über 2.0 aufscheinen bei Kindern, die spontan geboren wurden. CALLEN und Mitarbeiter (34) fanden bei ihren L/S-Messungen aus Pharyngeal-Aspiraten signifikante Differenzen zwischen den L/S-Quotienten bei den Kindern, die vaginal, nach Wehen induktion, bzw. Sectio

nach vorausgegangenen Wehen entbunden wurden. Allerdings stellten die gleichen Untersucher (34) eine Tendenz zu niedrigeren L/S-Werten bei Sectiogeburten ohne Wehen fest, die hier nicht bestätigt werden kann. Für Untersuchungen mit L/S-Quotienten aus Amnionflüssigkeit kamen LOEFSTRAND und FEX (130) zu dem Ergebnis, daß keine Beziehung zwischen der Entwicklung eines Atemnotsyndromes und Sectiogeburt besteht, wenn die L/S-Ratio 2.0 übersteigt. Überhaupt keine Beziehung sahen DONALD et al. (51); dagegen steht das Ergebnis von DONALD und THOMPSON (55). Sollte sich jedoch anhand großer Fallzahlen die höhere RDS-Inzidenz bei Neugeborenen, die vornehmlich vermittels "Wahl-Sectio" entbunden werden, bewahrheiten, so bestätigte sich umso mehr der positive Effekt von Geburtswehen auf die Ausreifung der Lunge, die ja vor einem Wahleingriff gar nicht auftreten.

Für eine Korrelation der Neugeborenen-APGAR-Werte mit postnatal gemessenen L/S-Quotienten ergab sich kein Anhalt. Weder ist ein RDS dann häufiger anzutreffen, wenn die initialen APGAR-Indices niedrig sind (kleiner als 7) und gleichzeitig L/S-Qoutienten unter 2.0 vorliegen, noch weisen niedrige APGAR-Werte auf niedrige L/S-Werte hin. Im Gegenteil erscheint für LS-24 und APGAR-10 bei RDS-Kindern eine umgekehrte Relation ($r = -0.546$, $y = -0.232\ x + 4.04$, $p < 0.05$), d.h. mit steigendem APGAR-Wert tendiert die L/S-Ratio zu fallen. Das könnte ein Hinweis dafür sein, daß ein idiopathisches, durch Surfactant-Mangel bedingtes Atemnotsyndrom postpartal eine gewisse Entwicklungszeit benötigt. Hohe APGAR-10-Werte liefern somit im Hinblick auf Atemnotprobleme ein eher fälschliches Zustandsbild des Neugeborenen. Diese Hypothese wird gestützt durch die Ergebnisse der APGAR-1- und APGAR-10-Mittelwerte der Gruppen 1 bis 4, für die keine auffälligen Unterschiede festgestellt werden konnten. RDS- und NoRDS-Kinder lagen sowohl in den APGAR-1-Indices (4.6 ± 2.3, bzw. 5.3 ± 2.5) als auch in den APGAR-10-Werten (8.1 ± 1.8, bzw. 8.3 ± 1.6) dicht zusammen. Eine maßgebliche Rolle von Stress auf die APGAR-Werte vermögen die gewonnenen Daten nicht zu bestätigen. DONALD und Mitarbeiter (51) sahen allerdings bei RDS-Kindern einen Zusammenhang zwischen amnialen L/S-Quotienten unter 2.0 und niedrigen APGAR-Werten. LINDERKAMP et al. (129) haben einen signifikan-

ten Unterschied von APGAR 1 zwischen Kindern mit und ohne RDS beschrieben, was auch von KENNY et al. (114), JONES et al. (104) und SALZER et al. (190; für Kinder mit einem Geburtsgewicht über 2500 Gramm) bestätigt worden ist. Die hier ermittelten, absoluten Werte für APGAR 1 bei RDS-Neugeborenen stimmen gut mit denen von LINDER-KAMP angegebenen überein (4.3 $\pm$ 2.3), nicht aber mit denen von KENNY (5.6) und SALZER (7.0 $\pm$ 3.1).

Passend zu den niedrigen APGAR-Werten fielen die Befunde für den arteriellen pH und die CO_2-Spannung mit jenseits der Normalgrenzen liegenden Ergebnissen aus. Für alle Kinder zusammen errechnete sich ein mittlerer pH-Wert von 7.25 ($\pm$ 0.10) und ein $aPCO_2$ von 54.2. ($\pm$ 12.3) mmHg, ohne Abweichungen zwischen den Gruppen. Demzufolge waren keinerlei Beziehungen zu den L/S-Quotienten ersichtlich, die an eine Verknüpfung von Lungenreifeparametern mit Labordaten denken lassen könnten. Auch hier zeigte sich, wie bei den APGAR-Werten, daß kurz nach der Geburt erhobene Laborparameter diagnostisch hinsichtlich eines RDS nicht wegweisend sind, obgleich sie anerkanntermaßen einen für das Kind gefährlichen Zustand signalisieren. Die Kenntnis der LS-24 ist dann von umso größerer Bedeutung als entscheidende Änderungen im Säure-Basen-Haushalt bei Kindern mit idiopathischem Atemnotsyndrom erst im weiteren Verlaufe zu erwarten sind, nämlich nach der Latenzphase, die bis zur vollen Entwicklung eines RDS durchschritten wird. Die Resultate der pH- und CO_2-Auswertung befinden sich in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von KENNY et al. (113, 114), die ebenfalls keine Unterschiede in pH und $aPCO_2$ bei RDS- und NoRDS-Kindern festlegen konnten. Lediglich für Phosphatidyldimethylethanolamin (= PDME), einem Präcursor in der Lecithin-Synthese (90), nicht aber für Lecithin selbst (und damit für die L/S-Ratio) haben WU und Mitarbeiter (240) und GLUCK et al. (90) eine signifikante Korrelation zum Blut-pH beschrieben: bei niedrigem pH war PDME nicht anwesend, höherem pH folgte das Aufscheinen von PDME. Der erst in der Spätschwangerschaft anlaufende Syntheseweg für Lecithin über die Cholininkorporation ist allerdings pH-abhängig, wie MERRITT und FARRELL (141) herausgefunden haben. Da die hier vorgestellten Kinder ein durchschnittliches Gestationsalter von 32.8 Wochen haben, wirken

sich stärkere pH-Änderungen nicht auf die Surfactant-Synthese aus, die in der Hauptsache über die PE-Methylation erfolgt, welche selbst pH-unabhängig ist.

Parallel mit dem Ausreifen der Lungen, erkenntlich an den steigenden L/S-Quotienten, sank bei den RDS-Kindern der Sauerstoff-Bedarf in der Atemluft signifikant, der zur Aufrechterhaltung einer normalen Sauerstoffspannung im Blut benötigt wurde. OBLADEN kam bei seinen Arbeiten zu den gleichen Befunden (156, 157). Die schlechte Korrelation zwischen den L/S- und O_2-Werten lassen den Schluß zu, daß Sauerstoff keinen Einfluß auf die Ausprägung der L/S-Ratio hat. SHELLEY et al. (198) verneinen eine Auswirkung des Sauerstoffes auf das Phospholipidmuster.

Gleichermaßen reduzierten sich die Spitzendruckwerte bei der CPAP-Applikation in allen Gruppen, was ebenfalls als Hinweis für die Erholung von Atemnotproblemen gewertet werden kann (CPAP = continuous positive airway pressure). Die RDS-Kinder hatten in den ersten 96 Lebensstunden gegenüber den Neugeborenen ohne Atemnotsyndrom einen signifikant höheren Sauerstoffbedarf, als Ausdruck eines gestörten Austauschmechanismus zwischen Alveolen und Lungenkapillaren, dem beispielsweise die Ausbildung von Hyalinen Membranen oder eine Ödematisierung des Lungengewebes zugrunde liegen kann. Die Kollabierungsneigung der Lunge infolge verminderten Surfactant-Gehaltes kann man qualitativ an den Spitzendruckwerten des CPAP ablesen. RDS-Kinder benötigten signifikant höhere Druckwerte als NoRDS-Kinder über dem 2. und 3. Lebenstag, dann jedoch gleichen sich die mittleren Druckspitzen ohne auffällige Unterschiede an. Für die gestressten, bzw. nicht-gestressten RDS-Kinder fanden sich keine Differenzen im mittleren Druckbedarf, so daß dem mittleren Spitzendruck keine wichtige Bedeutung als Schweregrad-Indikator für ein RDS beigemessen werden kann; im Gegensatz dazu zeigten sich bei ungestressten RDS-Kindern tendenziell, wenngleich nicht signifikant, höhere mittlere Sauerstoffwerte gegenüber den NoRDS-Kindern. Eine Überbewertung der Druck-Peaks und des Sauerstoff-Bedarfes als RDS-Schweregrad-Parameter sollte nicht vorgenommen werden, da schon die Betrachtung der Streuweite beträchtliche Überlappungen offenbart, was die Verläßlichkeit dieser Daten stark einschränkt.

Aus den hier vorgelegten Untersuchungsergebnissen lassen sich zusammenfassend folgende Aussagen formulieren:

1) Die postpartal gemessene L/S-Ratio ist ein guter Indikator für das Vorliegen, bzw. die Entwicklung eines RDS, wenn der initiale Wert unter 2.0 liegt.

2) LS-24-Werte über 2.0 beweisen nicht die Abwesenheit eines Atemnotsyndromes. Bei ihrem Zustandekommen sind Faktoren beteiligt, die von sich aus imstande sind, die L/S-Ratio auf scheinbar normale Höhe zu bringen. Obgleich diese Stress-Faktoren bekanntermaßen protektiv gegen die Ausprägung eines RDS wirken, kann sich dennoch ein Atemnotsyndrom entwickeln. Die Kenntnis des Schwangerschaftsverlaufes kann somit vor Fehlinterpretationen von "reifen" L/S-Quotienten schützen.

3) Die L/S-Ratio aus Trachealsekreten ist unabhängig vom Gestationsalter. Diese Erkenntnis gilt unabhängig davon, ob das Kriterium STRESS zutrifft oder nicht.

4) Der Anstieg der L/S-Ratio vollzieht sich innerhalb der ersten 120 Lebensstunden. Nach rund 120 Stunden ist ein Plateau bei etwa 3.0 erreicht, das den Abschluß der postpartalen Ausreifung der Lunge anzeigt.

5) Ein Abfall der L/S-Ratio steht in keiner auffälligen Relation mit dem Überleben-Nichtüberleben des Neugeborenen. Die Werte sanken in keinem Falle wieder unter die Grenze von 2.0 .

6) Klinische Daten und Laborparameter befinden sich in keinem Zusammenhang mit der initialen L/S-Ratio. Die Aussagekraft der L/S-Ratio wird durch Heranziehen von Labordaten nicht verstärkt. Als wirklich aufschlußreiche Größe für die Lungenreife bleibt daher allein die L/S-Ratio.

ad 1) + 2): Diese Aussagen befinden sich in Übereinstimmung mit den Schlüssen, die WELLER (231), SALVADORI (188), RETBI (183), OBLADEN (156 - 159), BARR (14) und ARMSTRONG (6) ermitteln konnten. Allerdings sahen auch PARKINSON (169), MITNICK (142) McCLURE (137), KANTO (111), GUPTA (93) und CALLEN (34) das Auftreten von Atemnotsyndromen

mit L/S-Werten über 2.0 . Eine Erklärung für die Häufigkeit von falsch-positiven L/S-Werten ist die Tatsache, daß bei der L/S-Bestimmung nur Phosphatidylcholin erfaßt wird, oberflächenspannungsmindernde Eigenschaften jedoch auch Phosphatidylglycerol (= PG) und Phosphatidylinositol (= PI) besitzen (96, 156 - 158). Deshalb schlagen OBLADEN und Mitarbeiter vor, als ein weiteres wichtiges Profil das Verhalten von PI aufzuzeichnen (156, 158).

ad 3): OBLADEN et al. (157) und PARKINSON et al. (169) berichten ebenfalls von der Unabhängigkeit der L/S-Ratio vom Gestationsalter, womit sie im Widerspruch zu anderen Untersuchern stehen (168, 215, 231).

ad 4) + 5): Das aufsteigende Verhalten der L/S-Ratio wird von zahlreichen Autoren bestätigt (14, 109, 110, 111, 156 - 158).

ad 6): PEARSON (171) hält die tracheale L/S-Ratio für einen guten diagnostischen Parameter, wenn so viele Faktoren (Labor- und klinische Daten) wie möglich erfaßt werden und zusätzlich analysiert werden. Die hier gefundenen Ergebnisse widersprechen dieser Ansicht, es sei denn, man greift soviele Faktoren aus der Schwangerschaft wie möglich und setzt sie in Beziehung mit der L/S-Ratio. Die Meinung PELEG's und GOLDMANN's (173), die L/S-Ratio aus Trachealsekreten sei ein besserer Lungenreifungsindikator als die amnialen L/S-Werte, muß hier entgegengehalten werden, daß viele Einflüsse die L/S-Ratio modifizieren, ohne daß sich Änderungen in der RDS-Inzidenz ergeben. Gerade die Ereignisse vor und während der Geburt wie vorzeitige Wehen, vorzeitiger Blasensprung und in dessen Gefolge ein Amnioninfektsyndrom, wirken sich auf die Surfactant-Produktion, insbesondere auf die Lecithin-Ausschüttung aus, was an den L/S-Quotienten ablesbar wird. Damit ist aber noch nichts über die anderen Surfactant-Bestandteile PG und PI, die als oberflächenspannungsmindernde Substanzen von mindestens gleicher Wichtigkeit wie Phosphatidylcholin sind, ausgesagt. Ob PG und PI ähnliche Modifikationen wie PC erfahren, werden weitere Forschungen zu untersuchen haben. Bis deren Ergebnisse vorliegen, bleibt festzustellen, daß mit der L/S-Ratio ein Parameter mit ausreichender Aussagekraft hinsichtlich der Lungenreife zur Verfügung steht, dessen Wertigkeit es aber nicht zu überschätzen gilt. Die Methode ist in ihrer Verläßlichkeit immer

noch höher zu bewerten als die zahlreichen anderen Tests, die auch in der Absicht geschaffen worden sind, das zeitaufwendige L/S-Messverfahren abzukürzen oder abzulösen. Die Ergebnisse, die COWETT, NAGY und PELEG (42, 151, 172) mit der Anwendung des Schaumstabilitätstests auf Magensaft-, bzw. Pharyngeal- und Tracheal-Aspiraten erhalten haben, sind ähnlich aussagekräftig wie L/S-Bestimmungen, lassen jedoch wegen ihres rein qualitativen Charakters keine Trendabschätzungen zu, im Gegensatz zu den semiquantitativen L/S-Messungen, wie KANTO und Mitarbeiter herausgefunden haben (109 - 111). OBLADEN bezweifelt dagegen den prognostischen Wert ansteigender L/S-Quotienten (158).

Das "Blasen-Klicken" (168, 169) und der Schütteltest ist mit dem Schaumstabilitätstest vergleichbar. Inzwischen sind OBLADEN und sei-Mitarbeiter mit der Entwicklung eines zuverlässigen Schnelltestes für die Surfactant-Analyse soweit vorangeschritten, daß in Kürze mit seiner Einführung in die klinische Praxis gerechnet werden kann (245).

Durch die vorliegenden Ergebnisse sollen auch bereits angestellte und neue Überlegungen über die Herkunft des Atemnotsyndromes belebt werden. Immer wieder wird die Hypothese des "Pulmonalen Hypoperfusionssyndromes" in die Diskussion eingebracht (41, 50, 177, 230), oder aber es wird auf die Bedeutung von Fruchtwasser-Aspiration unter der Geburt hingewiesen (174 - 178). Die Daten dieser Untersuchung sind nicht geeignet, die eine wie die andere Theorie zu stützen, da sich keine Unterschiede in dem mittleren Hb in den Gruppen ergab und auch keine RDS-Häufung nach Sectio-Geburt (Blut-Aspiration im Verlaufe der Sectio) ausgemacht werden konnte.

Ob unterschiedliche Lungen-Elastin-Zusammensetzung bei RDS-, bzw. NoRDS-Kindern eine Ursache oder eine Folge eines RDS darstellt, ist noch nicht geklärt (63, 102). Auswirkungen eines erniedrigten Blutspiegels von alpha-1-Antitrypsin auf die Lunge müssen noch genauer betrachtet werden (102).

Kritisch anzumerken ist, daß in dieser Arbeit der Begriff "STRESS" nicht durch ein biochemisches, labortechnisch faßbares Korrelat quantifiziert worden ist (beispielsweise durch Cortison-Spiegel-Messungen bei Schwangeren und bei den Neugeborenen), wodurch das

Kriterium objektiviert worden wäre und damit vergleichbar wäre.

Um zusammenfassend den Stellenwert der postpartalen L/S-Analyse richtig einzuschätzen, sollte der Begriff "Atemnotsyndrom" differenziert werden: 1. Hyaline Membranenkrankheit aufgrund eines echten Surfactant-Mangels, und 2. Atemnotsyndrom anderer Ursache.

Liegt ein echter Surfactant-Mangel, also eine quantitative und qualitative Minderung der oberflächenspannungssenkenden Substanzen in der Neugeborenen-Lunge, vor, so ist die L/S-Ratio-Bestimmung durchaus von Nutzen, da in diesen Wert anerkanntermaßen die zwei wichtigsten Surfactant-Bestandteile eingehen. Insbesondere dann, wenn es die Frage zu entscheiden gilt, ob genügend Surfactant überhaupt vorhanden ist, sollte eine möglichst frühzeitige L/S-Wert-Bestimmung durchgeführt werden, d.h. innerhalb der ersten 24 Lebensstunden.

Findet sich initial ein hoher L/S-Wert, so ist mit großer Wahrscheinlichkeit nicht die echte Hyaline Membranenkrankheit für die Atemnotprobleme des Neugeborenen verantwortlich, sondern das Atemnotsyndrom hat andere Ursachen. Dennoch darf man sich nicht zu dem vorschnellen Schluß verleiten lassen, daß ein hoher L/S-Wert nicht mit einer Hyalinen Membranenkrankheit einhergeht, da offensichtlich die alleinige Betrachtung zweier Surfactant-Bestandteile - Lecithin und Sphingomyelin - der komplexen Natur der oberflächenaktiven Substanzen nicht genügend Rechnung trägt. Wie sehr schon die eine Fraktion, die Lecithin-Fraktion, durch vielfältige Einflüsse modifiziert werden kann, hat diese Untersuchung versucht aufzuzeigen. Eine Tracheal-Analyse mithilfe des aufwendigen Chromatogramms sollte dann erfolgen, wenn es um eine differenziertere Klärung des Surfactant-Mangels oder der Surfactant-Qualität geht.

Die Ermittlung der L/S-Ratio aus Trachealsekreten gewinnt dann ihre Berechtigung, wo durch schwangerschafts- und geburtshilflich bedingten Umständen eine so schnelle Geburt droht, daß für prophylaktische Maßnahmen zur Lungenreifungsbeschleunigung keine Zeit mehr bleibt oder aber wo es gilt, bei Risikoschwangerschaften die kindliche Gefährdung auszuloten. Zudem kommt es hin und wieder vor, daß eine Schwangere eine Amniocentese ablehnt. Vor dem Hintergrund, daß derzeit in der Forschung große Anstrengungen unternommen werden, das

Surfactant-Mangel-Syndrom ursächlich zu beheben, indem man künstlich hergestellten Surfactant appliziert, wird die Diagnose "Surfactant-Mangel" oder Atemnotsyndrom anderer Herkunft wichtig.

Ungeachtet der Vorteile, die die Kenntnis der postpartalen L/S-Ratio mit sich bringt, ist nach wie vor die antenatale Lungenreife-Diagnostik von großer Bedeutung, da die Möglichkeit einer RDS-Prophylaxe während der Schwangerschaft durch systemische Cortison-Verabreichung gegeben ist.

Da bis zur vollen Ausprägung eines Atemnotsyndromes im allgemeinen eine mehr oder minder lange Latenzzeit verstreicht, kann die Bestimmung der L/S-Ratio aus Trachealsekreten dienlich sein, um sich gegen eine gefährliche Entwicklung bei den Neugeborenen nach einer Phase relativen Wohlergehens zu wappnen und um die therapeutische und prognostische Linie besser einschätzen zu können.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Bei 53 Neugeborenen mit und ohne Atemnotsyndrom (=ANS oder RDS) wurden in einem Zeitraum von 0 bis 192 Stunden nach der Geburt Tracheal-Aspirate auf den Lecithin-Sphingomyelin-Gehalt untersucht.

Eine Einteilung in die Kategorien "STRESS" und "NoSTRESS" wurde anhand des Schwangerschaftsverlaufes vorgenommen.

Es zeigte sich, daß der Wert der ersten gewonnenen, kurz nach der Geburt gemessenen L/S-Ratio mit dem Vorliegen, bzw. der Abwesenheit eines RDS in der Weise korreliert, daß bei RDS-Kindern eine durchschnittlich niedrigere L/S-Ratio im Vergleich zu den NoRDS-Kindern zustandekommt. Ebenso berechtigen die Daten zur Annahme, daß ein pränatal einwirkender Stress gleich welcher Herkunft Einfluß auf die Ausprägung der L/S-Werte nimmt. Insofern wird die Wertigkeit einer aus Tracheal-Sekret ermittelten L/S-Ratio für die Diagnose eines Atemnotsyndromes im Sinne eines echten Surfactant-Mangel-Syndromes zweifelhaft, wenn das Neugeborene antenatal Stress-Einflüssen unterworfen war, da Stress von sich aus eine Hebung des L/S-Quotienten bewirken kann. Fehlt jedoch das Merkmal "STRESS", so kann mit vergleichbarer Zuverlässigkeit ein RDS aus Tracheal-L/S-Quotienten prognostiziert werden, wie dies aus den häufig geübten Amnionflüssigkeitsanalysen möglich ist.

Für den postpartalen Verlauf der L/S-Ratio gilt, daß unabhängig von der Entwicklung eines RDS ein Anstieg innerhalb der ersten 120 Lebensstunden bis auf ein Niveau bei 3.0 erfolgt. Darin kommt die postpartale Ausreifung der Lunge zum Ausdruck.

Die Daten lassen den Schluß zu, daß die postpartalen L/S-Werte in keiner Abhängigkeit zum Gestationsalter stehen; gleichermaßen sind keine Zusammenhänge mit anderen klinischen und labortechnischen Parametern festgestellt worden. Unter Berücksichtigung des Schwangerschaftsverlaufes ist die L/S-Ratio eine aufschlußreiche Größe für den Lungenreifestatus, deren prognostische und diagnostische Relevanz aber nicht überschätzt werden darf, da auch in einer mit scheinbar ausreichendem Surfactant-Gehalt ausgestatteten Lunge noch ein Atemnotsyndrom auftreten kann.

7 LITERATURVERZEICHNIS

1. ABLOW RC, DRISCOLL SG, EFFMAN EL, GROSS I, JULLES CJ, UAUY R, WARSHAW JB:

   A comparison of early onset Group B streptococcal neonatal infection and the RDS of the newborn.

   N. Engl. J. Med. 294: 64 (1976)

2. AMBRUS CM, CHOI TS, CUNNANAN E, EISENBERG B, STAUB HP, WEINTRAUB DH, COUREY NG, PATTERSON RJ, JOCKIN H, PICKREN JW, BROSS ID, JUNG OS, AMBRUS JL:

   Prevention of HMD with plasminogen. A cooperative study

   JAMA 237: 1837 (1977)

3. ANDREWS AG, BROWN JB, JEFFERY PE, HORACEK I:

   Amniotic fluid palmitic acid/stearic acid ratios, L/S ratios and palmitic acid concentrations in the assessment of fetal lung maturity in diabetic pregnancies

   Br. J. Obstet. Gynaecol. 86: 959 (1979)

4. ARIAS F, PINEDA J, JOHNSON LW:

   Changes in human amniotic fluid L/S ratios and the dipalmitoyl lecithin associated with betamethasone therapy

   Am. J. Obstet. Gynecol. 133: 894 (1979)

5. ARMSTRONG D, VAN WORMER PE:

   Rapid determination of pulmonary surfactant

   Am. J. Obstet. Gynecol. 114: 1083 (1972)

6. ARMSTRONG D, VAN WORMER PE, GIEDEON WP:

   Predicting respiratory distress by thin layer chromatography of the newborn gastric aspirate

   Obstet. Gynecol. 48: 35 (1976)

7. AUBRY RH, ROURKE JE, ALMANZA R, CANTOR RM, VAN DOREN JE:

The L/S ratio in a high risk obstetric population

Obstet. Gynecol. 47: 21 (1976)

8. AVERY MA:

Pharmacological approaches to the acceleration of fetal lung maturation

Br. Med. Bull. 31: 13 (1975)

9. AVERY ME, MEAD J:

Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease

Am. J. Dis. Child. 97: 517 (1959)

10. BALLARD PL:

Corticosteroids and the RDS: status

Pediatrics 63: 163 (1979)

11. BALLARD PL, BALLARD RA:

Cytoplasmic receptors for glucocorticoids in lung of the human fetus and neonate

J. Clin. Invest. 53: 477 (1974)

12. BALLARD RA, BALLARD PL:

Use of prenatal glucocorticoid therapy to prevent RDS. A supporting view

Am. J. Dis. Child. 130: 982 (1976)

13. BALLARD RA, BALLARD PL, GRANBERG JP, SNIDERMAN S:

Prenatal administration of betamethasone for prevention of RDS

J. Pediat. 94: 97 (1979)

14. BARR PA, JENKINS DA, BAUM JD:

L/S ratios in hypopharyngeal aspirates of newborn infants

Arch. Dis. Child. 50: 856 (1975)

15. BARRADA MI, VIRNIG NL, EDWARDS LE, HAKANSON EY:

Maternal intravenous ethanol in the prevention of RDS

Am. J. Obstet. Gynecol. 129: 25 (1977)

16. BARRETT CT:

Cyclic AMP: Accelerator in lung maturation

publ.: The 7th Ross Conference on pediatric research.
Lung maturation and prevention of HMD (1976)

17. BARRETT CT, SEVANIAN A, LAVIN N, KAPLAN SA:

Role of adenosine 3',5'-monophosphate in maturation of fetal lungs

Pediatric Research 10: 621 (1976)

18. BAUER CR, STERN L, COLLE E:

Prolonged rupture of the membranes associated with a decreased incidence of respiratory distress syndrome

Pediatrics 53: 7 (1974)

19. BERGMAN B, HEDNER T:

Antepartum administration of terbutaline and the incidence of HMD in preterm infants

Acta Obstet. Gynecol. Scand. 57: 217 (1978)

20. BERKOWITZ RL, BONTA BW, WARSHAW JE:

The relationship between PROM and RDS

Am. J. Obstet. Gynecol. 124: 712 (1976)

21. BERKOWITZ RL, KANTOR RD, BECK GJ, WARSHAW JB:

The relationship of PROM and the RDS. An update and plan management

Am. J. Obstet. Gynecol. 131: 503 (1978)

22. BHAGWANANI SG, FAHMI D, TURNBULL AC:

Prediction of neonatal respiratoey distress by estimation of amniotic fluid lecithin

Lancet 1: 159 (1972)

23. BIGGS G, HEMMING J, McGREARY H, GAFFNEY TJ:

Human amniotic and fetal neonatal pharyngeal fluids

Am. J. Obstet. Gynecol. 81: 70 (1974)

24. BLOCK MF, KLING OR, CROSBY WM:

Antenatal glucocorticoid therapy for the prevention of RDS in the premature infant

Obstet. Gynecol. 50: 186 (1977))

25. BLUMENFELD TA, DRISCOLL JM, JAMES LS:

Lecithin/sphingomyelin ratios in tracheal and pharyngeal aspirates in RDS

J. Pediatr. 85: 403 (1974)

26. BOEHM FH, SRISUPUNDIT S, ISHII T.

Lecithin/sphingomyelin ratio and a rapid test for the surfactant in amniotic fluid. A comparison

Obstet. Gynecol. 41: 829 (1973)

27. BOOG G, GANDAR R:

Beta mimetic drugs and possible prevention of RDS

Br. J. Obstet. Gynaecol. 82: 285 (1975)

28. BRAZY JE, CRENSHAW MC, BRUMLEY GW:

Amniotic fluid cortisol in normal and diabetic pregnant women and its relation to respiratory disease in the neonate

Am. J. Obstet. Gynecol. 132: 567 (1978)

29. BROWN BJ, GABERT HA, STENCHEVER MA:

RDS, surfactant biochemistry, and the acceleration of fetal lung maturity: a review

Obstet. Gynecol. Surv. 30: 71 (1975)

30. BRUN DEL RE R, DE GRANDI P, BUESS H, HINSELMANN M, RAMZIN M:

Proceedings: Correlation between the latency of the amnion rupture an HMD in premature infants

Gynaekol. Rundsch. 15 suppl. 1: 55 (1975)

31. BRYSON MJ, GABERT HA, STENCHEVER MA:

Amniotic fluid lecithin/sphingomyelin ratio as an assessment of fetal pulmonary maturity

Am. J. Obstet. Gynecol. 114: 208 (1972)

32. BUHI WC, SPELLACY WN:

Effects of blood or meconium on the determination of the amniotic fluid L/S ratio

Am. J. Obstet. Gynecol. 121: 321 (1975)

33. BUSTOS R, GIUSSI G, VINACUR R, DUHAGON P, MAGRI R, XERCAVINS J, CABALLERO C, ROSAS R:

Determination of fetal lung maturity by L/S ratio, "shake test" and phosphatidylglycerol in amniotic fluid

J. Perinat. Med. 7: 78 (1979)

34. CALLEN P, GOLDSWORTHY S, GRAVES L, HARVEY D, MELLOWS H, PARKINSON C:

Mode of delivery and the L/S ratio

Br. J. Obstet. Gynaecol. 86: 965 (1975)

35. CASPI E, SCHREYER P:

Amniotic fluid L/S ratios and dexamethasone

Lancet 2: 575 (1973)

36. CHISWICK ML:

Prolonged rupture of the membranes, pre-eclamptic toxemia and respiratory distress syndrome
Arch. Dis. Child. 51: 674 (1976)

37. CLEMENTS JA, PLATZKER ACG, TIERNEY DF, HOBEL CF, CREASY RK, MARGOLIS AJ, THIBEAULT DW, TOLLEY WH, OH W:

Assessment of the risk of the RDS by a rapid test for surfactant in amniotic fluid

N. Engl. J. Med. 286: 1077 (1972)

38. COHEN W, FENCL M, TULCHINSKY D:

Amniotic fluid cortisol after premature rupture of membranes

J. Pediatr. 88: 1007 (1976)

39. CONDORELLI S, COSMI EV, SCARPELLI EM:

Extrapulmonary source of amniotic fluid phospholipids

Am. J. Obstet. Gynecol. 118: 842 (1974)

40. CONNEY AH:

Enzyme induction: thoughts on clinical applications

publ.: the 7th Ross conference on pediatric research.
Lung maturation and the prevention of HMD (1976)

41. COURTNEY LD:

Letter: Prevention of HMD

Br. Med. J. 3: 236 (1973)

42. COWETT RM, UNSWORTH EJ, HAKANSON DO, WILLIAMS JR, OH W:

Foam stability test on gastric aspirate and the diagnosis of RDS

N. Engl. J. Med. 293: 413 (1975)

43. CRUZ AC, BUHI WC, BIRK SA, SPELLACY WN:

RDS with mature L/S ratios: diabetes mellitus and low APGAR scores

Am. J. Obstet. gynecol. 126: 78 (1976)

44. CSABA IF, SULYOK E, HADNAGY J:

Cesarean section and RDS

Br. Med. J. 1: 977 (1977)

45. CUESTAS RA, ENGEL RR:

Thyroid function in preterm infants with RDS

J. Pediatr. 94. 643 (1979)

46. CUESTAS RA, LINDALL A, ENGEL RR:

Low thyroid hormones and RDS of the newborn. Studies on cord blood

N. Engl. J. Med. 295: 297 (1976)

47. CURET LB, OLSON RW, SCHNEIDER JM, ZACHMAN RD:

Effects of diabetes mellitus on amniotic fluid L/S ratio and RDS

Am. J. Obstet. Gynecol. 135: 10 (1979)

48. DEWHURST CJ, DUNHAM AM, HARVEY DR, PARKINSON CE:

Prediction of respiratory distress syndrome by estimation of surfactant in the amniotic fluid

Lancet 1: 1475 (1973)

49. DIMMICK J, MAHMOOD K, ALTSHULER G:

Antenatal infection: adequate protection against HMD ?

Obstet. Gynecol. 47: 56 (1976)

50. DINWIDDIE R, FISHER PM, THOM H, RUSSEL G, SUTHERLAND HW:

Proceedings: Antenatal tests of pulmonary maturity and pulmonary function after birth

Arch. Dis. Child. 49: 243 (1974)

51. DONALD IR, FREEMAN RK, GOEBELSMANN U, CHAN WH, NAKAMURA RM:

Clinical experience with the amniotic fluid L/S ratios. I. Antenatal prediction of pulmonary maturity

Am. J. Obstet. Gynecol. 115: 547 (1973)

52. DORAN TA, SWYER P, MacMURRAY B, MAHON W, ENHORNIG G, BERSTEIN A, FALK M, WOOD WM:

Results of a double-blind controlled study on the use of betamethasone in the prevention of the RDS

Am. J. Obstet. Gynecol. 136: 313 (1980)

53. DRAISEY TF, GAGNEJA GL, THIBERT RJ:

Pulmonary surfactant and amniotic fluid insulin

Obstet. Gynecol. 50: 197 (1977)

54. DUCK-CHONG CG, GUPTA JM, STOREY GNB, HOUGHTON CRS:

Lamellar body phospholipid content of amniotic fluid and L/S ratio compared in assessing fetal lung maturity

Clin. Chem. 26: 766 (1980)

55. DUHRING JL, THOMPSON SA:

Amniotic fluid phospholipid analysis in normal and complicated pregnancies

Am. J. Obstet. Gynecol. 121: 218 (1975)

56. EKELUND L, ARVIDSON G, ASTED B:

Amniotic fluid lecithin and its fatty acid composition in RDS

J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw. 80: 912 (1973)

57. EKELUND L, ARVIDSON G, ASTED B:

Cortisol-induced accumulation of phospholipids in organ culture of human fetal lung

Scand. J. Clin. Lab. Invest. 35: 419 (1975)

58. EKELUND L, ARVIDSON G, EMANUELSON H, MYHRBERG H, ASTED B:

effect of cortisol on human fetal lung in organ culture

Cell. Tiss. Res. 163: 263 (1975)

59. EKELUND L, ARVIDSON G, OHRLANDER S, ASTED B:

Changes in amniotic fluid phospholipid on treatment with glucocorticoids to prevent RDS

Acta Obstet. Gynecol. Scand. 55: 413 (1976)

60. EPSTEIN MF, FARRELL PM:

The choline incorporation pathway: Primary mechanism for de novo lecithin synthesis in fetal primate lung

Pediatr. Res. 9: 658 (1975)

61. EPSTEIN MF, FARRELL PM, WILLISON J:

Correlation of fetal lecithin synthesis and amniotic fluid L/S ratio

Pediatr. Res. 9: 276 (1975)

62. EVANS JJ:

Prediction of respiratory distress syndrome by shake test on newborn gastric aspirate

N. Engl. J. Med. 292: 1113 (1975)

63. EVANS HE, KELLER S, MANDL I:

Lung tissue elastin composition in newborn infants with the RDS and other diseases

J. Clin. Invest. 54: 213 (1974)

64. FALCONER GF, HODGE JS, GADD RL:

Influence of amniotic fluid volume on lecithin estimation in prediction of respiratory distress

Br. Med. J. 2: 689 (1973)

65. FARRELL PM, AVERY ME:

Hyaline Membrane Disease. - state of art -

Am. Rev. Resp. Dis. 111: 657 (1975)

66. FARREL PM, NITZAN M:

The effects of glucocorticoids on the fetus with particular reference to fetal lung maturation

Pediatr. Adolesc. Endocrin. 5: 88 (1979)

67. FARRELL PM, WOOD RE:

Epidemiology of HMD in the United States: Analysis of neonatal mortality statistics

Pediatrics 58: 167 (1976)

68. FARRELL PM, ZACHMAN RD:

Letter: Corticosteroids as primary therapeutic agents in respiratory distress syndrome

Pediatrics 51: 952 (1973)

69. FARRELL PM, ZACHMAN RD:

Induction of choline phosphotransferase and lecithin synthesis in the fetal lung by corticosteroids

Science 179: 297 (1973)

70. FENCL M, TULCHINSKY D:

Amniotic fluid cortisol and fetal lung maturation

N. Engl. J. Med. 293: 133 (1975)

71. FOX HA, SARKOZI L, ROSENFELD WN:

Lecithin content in hypopharyngeal mucus in newborn infants

Pediatr. Res. 8: 446 (1974)

72. FREEMAN RK, BATEMAN BG, GOEBELSMANN U, ARCE JJ, JAMES J:

Clinical experience with the amniotic fluid lecithin/sphingomyelin ratio. II. The L/S ratio in "stressed pregnancies"

Am. J. Obstet. Gynecol. 119: 239 (1974)

73. FRIEDMAN Z, DEMERS LM:

Essential fatty acids, prostaglandins and RDS of the newborn

Pediatrics 61: 341 (1978)

74. FUJIWARA T, CHIDA S, WATABE Y, MAETA H, MORITA T, ABE T:

Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease

Lancet 1: 55 (1980)

75. GABBE SG, LOWENSOHN RI, MESTMAN JH, FREEMAN RK, GOEBELSMANN U:

L/S ratios in pregnancies complicated by diabetes mellitus

Am. J. Obstet. Gynecol. 128: 757 (1977)

76. GABERT HA, BRYSON MJ, STENCHEVER MA:

The effect of Cesarean section on respiratory distress in the presence of a mature L/S ratio

Am. J. Obstet. Gynecol. 116: 366 (1973)

77. GEBHARDT DOE, BEINTEMA A:

A comparison between L/S ratio of Gluck and other phospholipid values of amniotic fluid

Am. J. Obstet. Gynecol. 122: 734 (1975)

78. GEIBEL W, RINDT W, BECKER H:

RDS prevention by prednyliden and ambroxol. A comparative study

Arch. Gynaekol. 228: 204 (1979)

79. GERNER R, HALBERSTADT E, SCHWARZ H, STEIN WW:

Zur Wirkung der Tokolytika auf die Phospholipidsynthese in der fetalen Lunge

Arch. Gynaekol. 224: 215 (1977)

80. GEYER H, KLOSA W:

Fruchtwasser-Untesuchungen zur Bestimmung der fetalen Lungenreife

Z. Geburtsh. Perinat. 182: 205 (1978)

81. GIEDION A, HAEFLIGER H, DANGEL P:

Acute pulmonary X-ray changes in HMD treated with artificial ventilation and positive end-expiratory pressure (PEEP)

Pediatr. Radiol. 1: 145 (1973)

82. GILDEN C, KAPLAN SA, BARRETT CT, TIERNEY DF, SEVANIAN A:

Regulation of fetal lung phosphatidylcholine synthesis by cortisol: role of glycogen and glucose

Pediatr. Res. 11: 845 (1977)

83. GLASS L, RAJEGOWDA BK, EVANS HE:

Absence of RDS in premature infants of heroin-addicted mothers

Lancet 2: 685 (1971)

84. GLUCK L:

Administration of corticosteroids to induce maturation of fetal lung

Am. J. Dis. Child. 130: 976 (1976)

85. GLUCK L:

Amniotic fluid phospholipids: Lung maturation indicators

publ.: The 7th Ross conference on pediatric research.
Lung maturation and prevention of HMD (1976)

86. GLUCK L, CHEZ RA, KULOVICH MV, HUTCHINSON DL, NIEMANN WH:

Comparison of phospholipid indicators of fetal lung maturation in the amniotic fluid of the monkey (macaca mulatta) and baboon (papio papio)

Am. J. Obstet. Gynecol. 120: 524 (1974)

87. GLUCK L, KULOVICH MV:

L/S ratios in amniotic fluid in normal and abnormal pregnancies

Am. J. Obstet. Gynecol. 115: 539 (1973)

88. GLUCK L, KULOVICH MV, BORER R, BREINER DH, ANDERSON GG, SPELLACY WN:

Diagnosis of the respiratory distress syndrome by amniocentesis

Am. J. Obstet. Gynecol. 109. 440 (1971)

89. GLUCK L, KULOVICH MV, BORER RC, KEIDEL WN:

the interpretation and significance of the L/S ratio in amniotic fluid

Am. J. Obstet. Gynecol. 120: 142 (1974)

90. GLUCK L, KULOVICH MV, EIDELMANN AI, CORDERO L, KHAZIN AF:

Biochemical development of surface activity in mammalian lung-IV. Pulmonary lecithin synthesis in the human fetus and newborn and etiology of the RDS

Pediatr. Res. 6: 81 (1972)

91. GOLDE SH, VOGT JF, GABBE SG, CABAL LA:

Evaluation of the FELMA microviscosimeter in predicting fetal lung maturity

Obstet. Gynecol. 54: 639 (1979)

92. GOLDSTEIN P, GERSHENSON D, HOBBINS JC:

Fetal biparietal diameter as a predictor of a mature L/S ratio

Obstet. Gynecol. 48: 667 (1976)

93. GUPTA JM, MORRIS MM, FISK GC:

Gastric shake test and pharyngeal L/S ratio in newborn infants

Med. J. Aust. 2: 7 (1978)

94. HADJIGEORGIOU DJ, KITSIOU S, PSAROUDAKIS A, SEGOS C, NICOLOPOULOS D, KASKARELLI D:

Antepartum aminophylline treatment for prevention of the RDS in premature infants

Am. J. Obstet. Gynecol. 135: 257 (1979)

95. HALBERSTADT E, GERNER R, ECKERT H, LOEWENICH Vv:

Prevention of HMD - indications and results (proceedings)

Arch. Gynaekol. 224. 209 (1977)

96. HALLMANN M, FELDMANN B, GLUCK L:

The absence of phosphatidylglycerol in surfactant

Pediatr. Res. 9: 396 (1975)

97. HASTWELL G:

Letter: Salbutamol and RDS

Lancet 2: 354 (1977)

98. HERBST J, WICKING EJ, QUAKERNACK K, DAME WR, NIESCHLAG E:

Cortisol im Fruchtwasser und im mütterlichen Blut -

Ein Parameter zur Bestimmung der fetalen Lungenreife ?

Z. Geburtsh. Perinat. 182: 212 (1978)

99. HILL CM:

Proceedings: The determination of the fatty acid profile of lecithin from human amniotic fluid and the pharyngeal aspirate of the newborn

J. Physiol. (Lond) 257: 15 P (1976)

100. HOBBINS JC, BROCK W, SPEROFF L, ANDERSON CG, CALDWELL B:

L/S ratio in predicting pulmonary maturity in utero

Obstet. Gynecol. 39: 660 (1972)

101. JACKSON RW, ANDERSON GD, HELD B:

Amniotic fluid phospholipids and fetal lung maturity. I. Assessment of various methods of determining lecithin an sphingomyelin

Am. J. Obstet. Gynecol. 121: 1095 (1975)

102. JAMES LS:

Editorial: Perinatal events and RDS

N. Engl. J. Med. 292: 1291 (1975)

103. JENKINS DT, WISHART MM:

The significance of a low amniotic fluid creatinine and a mature L/S ratio

Br. J. Obstet. Gynaecol. 85: 201 (1978)

104. JONES MD, BURD LI, BOWES WA, BATTAGLIA FC, LUBCHENKO LO:

Failure of association of premature rupture of membranes with RDS

N. Engl. J. Med. 292: 1253 (1975)

105. KALBAC RW, NEWMAN RL, ELLIOTT JR:

Clinical application of the amniotic fluid L/S ratio

Obstet. Gynecol. 42: 818 (1973)

106. KAMPER J:

Long term prognosis of infants with severe IRDS. I. Neurological and mental outcome

Acta Paediatr. Scand. 67: 61 (1978)

107. KAMPER J:

Long term prognosis of infants with IRDS. II. Cardiopulmonary outcome

Acta Paediatr. Scand. 67: 71 (1978)

108. KAMPER J, MØLLER J:

Long term prognosis of infants with IRDS. Follow-up studies in infants surviving after the introduction of CPAP

Acta Paediatr. Scand. 68: 149 (1979)

109. KANTO WP, BORER RC, BARR MJr, ROLOFF DW:

Tracheal aspirate L/S ratios as predictors of recovery from RDS

J. Pediatr. 89: 612 (1976)

110. KANTO WP, BORER RC, ROLOFF DW:

Postnatal changes in the L/S ratio of tracheal aspirates from infants with severe respiratory distress syndrome

J. Pediatr. 84: 921 (1974)

111. KANTO WP, KUHNS LP, BORER RC, ROLOFF DW:

Failure of serial chest radiographs to predict recovery from respiratory distress syndrome

Am. J. Obstet. Gynecol. 131: 757 (1978)

112. KATYAL SL, LOMBARDI B:

Effects of dietary choline and N,N-dimethyl-aminoethanol on lung phospholipid and surfactant of newborn rats

Pediatr. Res. 12: 952 (1978)

113. KENNY JD, ADAMS JM, CORBET AJS, RUDOLPH RJ:

The role of acidosis at birth in the development of HMD

Pediatrics 58: 184 (1978)

114. KENNY JD, CORBET AJS, ADAMS JM, RUDOLPH RJ:

HMD and acidosis at birth in twins

Obstet. Gynecol. 50: 710 (1977)

115. KERO P, HIRVONEN T, VÄLIMÄKI I:

Prenatal and postnatal isoxsuprine and RDS

Lancet 2: 198 (1973)

116. KERO PO, MÄKINEN EO:

Comparison between clinical and radiological classification of infants with the respiratory distress syndrome

Eur. J. Pediatr. 130: 271 (1979)

117. KISS J, TÖRÖK J:

Effects of the time span between fetal membrane rupture and delivery of low birth weight infants

Paediatr. Grenzgeb. 17: 185 (1978)

118. KOTAS RV, KLING OR, BLOCK MF, SOODSMA JF, HARLOW RD, CROSBY WM:

Response of immature baboon fetal lung to intra-amniotic betamethasone

Am. J. Obstet. Gynecol. 130: 712 (1978)

119. KRIEGLSTEINER P, SCHNEIDER R, KOEPCKE H, TOELLE W, JOHANNIGMANN J, BLUEMEL G:

Prenatal prediction of RDS. Measurement of surface properties and L/S ratio in human amniotic fluid

J. Perinat. Med. 4: 261 (1976)

120. KUHNERT PM, ERHARD P, KUHNERT BR, SOKOL RJ, CROSS TL:

A modified L/S ratio test for fetal maturity

Am. J. Obstet. Gynecol. 135: 331 (1979)

121. KULKARNI BD, BIENIANZ J, BURD L, SCOMMEGNA A:

Determination of the lecithin-sphingomyelin ratio in amniotic fluid

Obstet. Gynecol. 40: 173 (1972)

122. LAUWERYNS JM:

Hyaline Membrane Disease in newborn infants. Macroscopic, radiographic, and light and electron microscopic studies

Hum. Pathol. 1: 175 (1970)

123. LEE W, BELL M, NOVY MJ:

Pulmonary lamellar bodies in human amniotic fluid: their relationship to fetal age and the L/S ratio

Am. J. Obstet. Gynecol. 136: 60 (1980)

124. LEE KS, EIDELMANN AI, TSENG PO, KANDALL SR, GARTNER LM:

RDS of the newborn and complication of pregnancy

Pediatrics 58: 675 (1976)

125. LEMONS JA, JAFFE RB:

Amniotic fluid L/S ratio in the diagnosis of HMD

Am. J. Obstet. Gynecol. 115: 233 (1973)

126. LIGGINS GC, HOWIE RN:

A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the RDS in preterm infants

Pediatrics 50: 515 (1972)

127. LIGGINS GC, KITTERMAN JA:

Maturation of the fetal lung

Dan. Med. Bull. 26: 129 (1979)

128. LINDBACK T, FRANTZ T, SKJAERAASEN J, GRAVEN S:

Phospholipids in amniotic fluid. I. Relationship of phospholipid concentrations to gestation, maternal disease, and fetal outcome

Acta Obstet. Gynecol. Scand. 53: 219 (1974)

129. LINDERKAMP O, VERSMOLD HT, FENDEL H, RIEGEL KP, BETKE K:

Association of neonatal respiratory distress with birth asphyxia, deficiency of red cell mass in premature infants

Eur. J. Pediatr. 129: 167 (1979)

130. LOEFSTRAND T, FEX G:

The value of amniotic fluid L/S ratio determination in prediction of Hyaline Membrane Disease

Acta Obstet. Gynecol. Scand. 55: 419 (1976)

131. LORENZ U, RÜTTGERS H, FROMME M, KUBLI F:

Significance of amniotic fluid phospholipid determination for the prediction of neonatal RDS

Z. Geburtsh. Perinat. 179: 101 (1975)

132. LORENZ U, RÜTTGERS H, FUX G, KUBLI F:

Fetal pulmonary surfactant induction by bromhexine metabolite VIII

Am. J. Obstet. Gynecol. 119: 1126 (1974)

133. LOWENSOHN RI, GABBE SG:

The value of L/S ratios in diabetes: a critical review

Am. J. Obstet. Gynecol. 134: 702 (1979)

134. MASHIACH S, BARKAI G, SACK J, STERN L, GOLDMAN B, BRISH M, SERR BM:

Enhancement of fetal lung maturity by intra-amniotic administration of thyroid hormones

Am. J. Obstet. Gynecol. 130: 289 (1978)

135. McCANN DS, KIRKISH LS, BARCLAY ML, BLAIR AJ jr:

Laboratory assessment of fetal lung maturity: L/S ratio versus cortisol and foam test assays

Clin. Chem. 23: 2250 (1977)

136. McCLURE G, HICKS E, GREENE E, REID M:

Letter: Gastric aspirate L/S ratios

Lancet 2: 1155 (1975)

137. McCLURE G, MOCK G, HICKS E, REID M, GREENE E:

Study of neonatal gastric aspirate related to amniotic fluid and the occurence of IRDS

J. Perinat. Med. 4: 163 (1976)

138. MENKE JA, GIACOIA GP, JOCKIN H:

Group B beta hemolytic streptococcal sepsis and the IRDS: a comparison

J. Pediatr. 94: 467 (1979)

139. MERKUS JMWM, KOCK HCLV, MERKUS FWHM, VERHOEVEN AGJ, BEYSENS AJMM:

Evaluation of the amniotic fluid test and its relationship to the RDS

Am. J. Obstet. Gynecol. 115: 859 (1973)

140. MEROLA JCL, JOHNSON LM, BOLOGNESE RJ, CORSON SL:

Determination of fetal pulmonary maturity by amniotic fluid lecithin/sphingomyelin ratio and rapid shake test

Am. J. Obstet. Gynecol. 119: 243 (1974)

141. MERRITT TA, FARRELL PM:

Diminished pulmonary lecithin synthesis in acidosis: Experimental findings as related to respiratory distress syndrome

Pediatrics 57: 32 (1976)

142. MITNICK M, DEMARCO B, GIBBONS JM:

Amniotic fluid phosphatidylglycerol and phosphatidylinositol separated by step-wise thin-layer chromatography

Clin. Chem. 26: 277 (1980)

143. MORRISON JC, WHYBREW WD, BUCOVAZ ET, SCHNEIDER JM:

Injection of corticosteroids into mother to prevent neonatal respiratory distress syndrome

Am. J. Obstet. Gynecol. 131: 358 (1978)

144. MORRISON JC, WHYBREW WD, BUCOVAZ ET, WISER WI, FISH SA.

The L/S ratio in cases associated with fetomaternal disease

Am. J. Obstet. Gynecol. 127: 363 (1977)

145. MOTOYAMA EK, ORZALESI MM, KIKKAWA Y, KAIBARA M, WU B, ZIGAS CJ, COOK CD:

Effect of cortisol on the maturation of fetal rabbit lungs

Pediatrics 48: 547 (1971)

146. MUELLER-HEUBACH E, CARIMS SN, EDELSTONE DI, TURNER JH:

L/S ratio in the amniotic fluid and its value for the prediction of neonatal RDS in pregnant diabetic women

Am. J Obstet. Gynecol. 130: 28 (1978)

147. MUKHERJEE TK, RAJEGOWDA BK, GLASS LL, AUERBACH J, EVANS HE:

Amniotic fluid shake test versus L/S ratio in the antenatal prediction of RDS

Am. J. Obstet. Gynecol. 119: 648 (1974)

148. MURPHY BEP:

Cortisol and cortisone levels in the cord blood at delivery of infants with and without RDS

Am. J. Obstet. Gynecol. 119: 1112 (1974)

149. NAEYE RL, FREEMAN RK, BLANC WA:

Nutrition, sex, and fetal lung maturation

Pediatr. Res. 8: 200 (1974)

150. NAEYE RL, HARCKE HT, BLANC WA:

Adrenal gland structure and the development of Hyaline Membrane Disease

Pediatrics 47: 650 (1971)

151. NAGY G, KARDOS Z:

Detection of the RDS risk from postnatally sampled stomach contents

Zentralbl. Gynaekol. 101: 54 (1979)

152. NAGY G, KARDOS Z, DITROI F, ASZTALOS M, GAAL J:

L/S ratio "its prognostic importance to pregnancy" of diabetics

Zentralbl. Gynaekol. 101: 893 (1979)

153. NAKAMURA J, ROUX JF, BROWN EG, SWEET AY:

Total lipids and the lecithin-sphingomyelin ratio of amniotic fluid: An antenatal test of lung immaturity ?

Am. J. Obstet. Gynecol. 113: 363 (1973)

154. NELSON GH:

Relationship between amniotic fluid lecithin concentration and RDS

Am. J. Obstet. Gynecol. 112: 827 (1972(

155. NELSON GH:

Risk of RDS as determined by amniotic fluid lecithin concentration

Am. J. Obstet. Gynecol. 121: 753 (1975)

156. OBLADEN M:

Tracheale Phospholipid-Zusammensetzung und Atemnotsyndrom des Neugeborenen

Fortschr. Med. 97. Jg Nr.9: 403 (1979)

157. OBLADEN M, GLUCK L:

RDS and tracheal phospholipid composition in twins: Independent of gestational age

J. Pediatr. 90: 799 (1977)

158. OBLADEN M, GLUCK L:

Tracheal phospholipids in the RDS of the newborn infant

Monatsschr. Kinderheilk. 125: 431 (1977)

159. OBLADEN M, MERRITT TA, GLUCK L:

Acceleration of pulmonary surfactant maturation in stresses pregnancies: a study of neonatal lung effluent

Am. J. Obstet. Gynecol. 135: 1079 (1979)

160. OGAWA Y, OKAMOTO T, FUKUDA M, HIRATANI Y, OGAWA J:

Estimation of surfactant lecithin in amniotic fluid and prediction of RDS

Biol. Neonate 28: 18 (1976)

161. OH W:

Surfactant formation: Pharmacological considerations

publ.: The 7th Ross conference on pediatric research
Lung maturation and prevention of HMD (1976)

162. OLSON EB Jr, GRAVEN SN:

Comparison of visualization method used to measure the lecithin/sphingomyelin ratio in amniotic fluid

Clin. Chem. 20: 1408 (1974)

163. OLSON EB, GRAVEN SN, ZACHMAN RD:

Amniotic fluid lecithin to sphingomyelin ratio of 3.5 and fetal pulmonary maturity

Pediatr. Res. 9: 65 (1975)

164. O'NEIL GJ, DAVIES IJ, SIU J:

Palmitic/stearic ratio of amniotic fluid in diabetic and non-diabetic pregnancies and its relationship to development of RDS

Am. J. Obstet. Gynecol. 132: 519 (1978)

165. PARDI G, MARINI A:

Letter: Fetal lung maturation in toxemia and oestrogen therapy in management of RDS

Lancet 2: 1453 (1974)

166. PARKINSON CE, HARVEY DR:

A comparison between the L/S ratio and other methods of assessing the presence of fetal pulmonary surfactant in amniotic fluid

J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw. 80: 406 (1973)

167. PARKINSON CE, HARVEY DR:

Fatty acids of phospholipids in human neonatal surfactant

Pediatr. Res. 11: 723 (1977)

168. PARKINSON CE, SUPRAMANIAN G, HARVEY DR:

Bubble clicking in pharyngeal aspirate compared with L/S ratio

Biol. Neonate 34: 269 (1978)

169. PARKINSON CE, SUPRAMANIAN G, HARVEY DR:
Bubble clicking in pharyngeal aspirates of newborn babies
Br. Med. J. 1: 758 (1978)

170. PEARSON R:
Letter: Cesarean section and RDS
Br. Med. J. 1: 1209 (1976)

171. PEARSON R:
L/S ratio in tracheal aspirate
Lancet 1: 1352 (1976)

172. PELEG D, GOLDMAN JA:
The assessment of lung maturity in infants of diabetic mothers, by means of L/S ratio determination in tracheo-pharyngeal aspirate
J. Perinat. Med. 7: 257 (1979)

173. PELEG D, GOLDMAN JA:
Letter: L/S ratio in tracheal aspirate
Lancet 1: 1188 (1976)

174. PENDER CB:
Aetiology of the RDS
Lancet 1: 598 (1973)

175. PENDER CB:
Letter: Aetiology of the RDS
Lancet 1: 1516 (1973)

176. PENDER CB:
Factors, other than surfactant, in the etiology of RDS
Obstet. Gynecol. 48: 371 (1976)

177. PENDER CB:

Letter: Importance of aspirates in the RDS

Lancet 2: 768 (1971)

178. PENDER CB:

Respiratory distress in multiple births and premature infants

Am. J. Obstet. Gynecol. 112: 298 (1972)

179. POLISHUK WZ, ANTEBY S, BAR-ON H, STEIN Y:

Letter: Lecithin-sphingomyelin ratios in amniotic fluid of diabetic mothers: a warning of respiratory distress in newborn ?

Lancet 1: 36 (1973)

180. QUIRK JG, RAKER RK, PETRIE RH, WILLIAMS AM:

The role of glucocorticoids, unstressful labor and atraumatic delivery in the prevention of RDS

Am. J. Obstet. Gynecol. 134: 768 (1979)

181. REDDING RA, DOUGLAS WHJ, STEIN M:

Thyroid hormone influence upon lung surfactant metabolism

Science 175: 994 (1972)

182. REITHER M:

Alterations of pulmonary patterns in roentgenographic follow-up studies in respiratory distress of newborns

Radiologie 18: 337 (1978)

183. RETBI JM, ALLEMON MC, PILLIOT M, DAYRAS JC:

Hyaline Membrane Disease: Early diagnosis by determination of L/S ratio in the gastric fluid of the newborn

Nouv. Presse Med. 7: 2263 (1978)

184. RICHARDSON CJ, POMERANCE JJ, CUNNINGHAM MD, GLUCK L:

Accelerated fetal lung maturation following prolonged rupture of the membranes

Am. J. Obstet. Gynecol. 118: 1115 (1974)

185. RICHARDSON CJ, POMERANCE JJ, CUNNINGHAM MD, GLUCK L:

Hyaline and ruptured - the membrane dilemma

Pediatr. Res. 7: 178 (1973)

186. ROBERT MF, NEFF RK, HUBBEL JP, TAEUSCH HW, AVERY ME:

Association between maternal diabetes mellitus and the RDS in the newborn

N. Engl. J. Med. 294: 357 (1976)

187. ROUX MF, NAKAMURA J, BROWN E, SWEET AY:

Letter: The L/S ratio of amniotic fluid. an index of fetal lung maturity ?

Pediatrics 49: 464 (1972)

188. SALVADORI B, VADORA E, BACCHI-MODENA A:

Letter: L/S ratios in oropharyngeal fluid

Lancet 1: 429 (1976)

189. SALZER H, MÜLLER-TYL E, NEZBEDA J:

Prolonged rupture of the membranes and respiratory distress syndrome incidence in premature

Geburtsh. Frauenheilk. 38: 561 (1978)

190. SALZER H, NEZBEDA J, MÜLLER-TYL E:

Etiology of RDS in infants weighing more than 2500 gramm

Z. Geburtsh. Perinatol. 183: 148 (1979)

191. SAULE H:

Anti-atelectasis factor (surfactant) and HMD in premature infants

Med. Klin. 70: 409 (1975)

192. SBARRA AJ, MICHLEWITZ H, SLEVARAJ RJ, MITCHELL GW, CETRULO CL, KELLEY EC jr, KENNEDY JL jr, HERSCHEL MJ, PAUL BB, LOUIS F:

Correlation between amniotic fluid optical density and L/S ratio

Obstet. Gynecol. 48: 613 (1976)

193. SCHREYER P, TAMIR I, BUKOVSKY I, WEINTRAUB Z, CASPI E:

Amniotic fluid total phospholipids versus L/S ratio in the evaluation of fetal lung maturity

Am. J. Obstet. Gynecol. 120: 909 (1974)

194. SCHULMAN JD, QUEENAN JT, SCARPELLI EM, CHURCH E, AULD PAM:

L/S ratios in amniotic fluids. Relation to neonatal conditions and gestational age

Obstet. Gynecol. 40: 697 (1972)

195. SCHUTTE MF, TREFFERS PE, KOPPE JG, BREUR W:

The influence of betamethasone and orciprenaline on the incidence of RDS in the newborn after preterm labour

Br. J. Obstet. Gynaecol. 87: 127 (1980)

196. SCHWENZEL W, JUNG H, LAHMANN H, ETZRODT A, STICHERLING C, KORZ K, LIEDTKE B, CHANTRAINE H:

First experience with prenatal affection of infantile lung maturation by betamethasone

Z. Geburtsh. Perinatol. 179: 45 (1975)

197. SELL EJ, HARRIS TR:

Association of Prolonged Rupture of the Membranes with RDS

Obstet. Gynecol. 49: 167 (1977)

198. SHELLEY SA, KOVACEVIC M, PACIGA JE, BALIS JU:

Sequential changes of surfactant phosphatidyl-choline in Hyaline Membrane Disease of the newborn

N. Engl. J. Med. 300: 112 (1979)

199. SHER G, STATLAND BE, FREER DE, HISLEY JC:

Performance of the amniotic fluid foam stability 50-percent-test. A bedside procedure for the prenatal diagnosis of HMD

Am. J. Obstet. Gynecol. 134: 705 (1979)

200. SHIELDS JR, RESNIK R:

Fetal lung maturation and the antenatal use of glucocorticoids to prevent the RDS

Obstet. Gynecol. Surv. 34: 343 (1979)

201. SIEBERT W, MEITINGER C:

Prevention of the RDS with betamethasone. Preliminary communication

Geburtsh. Frauenheilk. 35. 130 (1975)

202. SIEBERT W, MEITINGER C:

Prophylactic procedures to prevent RDS in prematures

Geburtsh. Frauenheilk. 37: 149 (1977)

203. SINGH EJ, MEJIA A, ZUSPAN FP:

Studies of human amniotic fluid phospholipids in normal, diabetic, and drug-abuse pregnancies

Am. J. Obstet. Gynecol. 119: 623 (1974)

204. SMITH BT, TORDAY JS, GIROUD CJP:

Evidence for different gestation-dependent effects of cortisol on cultured fetal lung cells

J. Clin. Invest. 53: 1518 (1974)

205. SPELLACY WN, BUHI WC:

Amniotic fluid L/S ratio as an index of fetal maturity

Obstet. Gynecol. 39: 852 (1972)

206. SPELLACY WN, BUHI MS:

The usefulness of amniotc fluid L/S ratio in predicting neonatal respiratory problems

South Med. J. 66: 1090 (1973)

207. SPELLACY WN, BUHI WC, RIGGALL FC, HOLSINGER KL:

Human amniotic fluid L/S ratio changes with estrogen or glucocorticoid treatment

Am. J. Obstet. Gynecol. 115: 216 (1973)

208. SPELLACY WN, GELMAN SR, WOOD SD, BIRK SA, BUHI WC:

Comparison of fetal maturity evaluation with ultrasonic biparietal diameter and amniotic fluid L/S ratio

Obstet. Gynecol. 51: 109 (1978)

209. SPROULE WB, GREENE ME, WHITFIELD CR:

Amniotic fluid bubble stability test as a screening procedure for predicting the risk of neonatal respiratory distress

Am. J. Obstet. Gynecol. 119: 653 (1974)

210. STARK RI, BLUMENFELD TA, CHESKIN HS, DYRENFURTH I, JAMES LS:

Amniotic fluid fluorescence polarization value as a predictor of RDS

J. Pediatr. 96: 301 (1980)

211. STATLAND BE, SHER G, FREER DE, KRAYBILL EN, SMITH HY, HISLEY JC:

Evaluation of a modified foam stability (FS-50) test. An assay performed on amniotic fluid to predict fetal pulmonary maturity

Am. J. Clin. Pathol. 69: 514 (1978)

212. STEIN M, MONAGHAN JM:

Prediction of RDS

Lancet 2: 378 (1973)

213. STEPHAN M, DIEDRICH K, MASSON D, REHM G, KREBS D:

The L/S ratio and its relationship to the degree of severity of the RDS (Proceedings)

Arch. Gynaekol. 224: 206 (1977)

214. STUBBS WA:

Hyperinsulinism, diabetes mellitus and respiratory distress of the newborn. A common link ?

Lancet 1: 308 (1978)

215. STUBER A, ADAM J, SZÖNYI G:

A simple and rapid determination of the lecithin/sphingomyelin ratio in amniotic fluids and in pharyngeal aspirates of newborn infants

Clin. Chim. Acta 70: 221 (1976)

216. SZABO IM, CSABA IF, DROZGYIK IA, NOVAK PF:

Amniotic fluid shake test versus L/S ratio in the antenatal prediction of RDS

Z. Geburtsh. Perinatol. 181: 260 (1977)

217. SZABO IM, CSABA IF, NOVAK PF, DROZGYIK IA:

Effects of antenatal glucocorticoid administered in a single dose on the incidence of RDS in premature infants

Z. Geburtsh. Perinatol. 182: 219 (1978)

218. TAEUSCH HW jr, FRIGOLETTO F, KITZMILLER J, AVERY ME, HEHRE A, FROMM B, LAWSON E, NEFF RK:

Risk of RDS after prenatal dexamethasone treatment

Pediatrics 63: 64 (1979)

219. TCHOBROUTSKY C, AMIEL-TISON C, CEDARO L, ESCHWEGE E, ROUVILLOIS JL, TCHOBROUTSKY G:

The L/S ratio in 132 insulin-dependent diabetic pregnancies

Am. J. Obstet. Gynecol. 130: 754 (1978)

220. TERAMO K, HALLMAN M, RAIVIO KO:

Maternal glucocorticoid in unplanned premature labor. Controlled study of the effect of betamethasone phosphate on the phospholipids of the gastric aspirate and on the adrenal cortical function of the newborn infant

Pediatr. Res. 14: 326 (1980)

221. THIBEAULT DW, EMMANOUILIDES GC:

Prolonged rupture of the fetal membranes and decreased frequency of RDS and patent ductus arteriosus in preterm infants

Am. J. Obstet. Gynecol. 129: 43 (1977)

222. THORNFELDT RE, FRANKLIN RW, PICKERING NA, THORNFELDT CR, AMELL G:

The effect of glucocorticoids on the matruation of premature lung membranes. Preventing the RDS by glucocortcoids

Am. J. Obstet. Gynecol. 131: 143 (1978)

223. TOFT D, CHYTYL F:

Receptors for glucocorticoids in lung tissue

Arch. Biochem. Biophys. 157: 464 (1973)

224. TRÜBSBACH A, SCHÄFER A, KOEHLER B, EFFMERT K, HOLTROFF J, JAROSS W:

Thin-layer chromatographic-densitometric determination of the L/S ratio in amniotic fluid to exclude a RDS and to assess gestational age

Z. Med. Lab. Diagn. 20: 193 (1979)

225. USHER RH, ALLEN AC, McLEAN FH:

Risk of RDS related to gestational age, route of delivery, and maternal diabetes

Am. J. Obstet. Gynecol. 111: 826 (1971)

226. USHER RH, SAIGAL S, O'NEILL A, CHUA L, SURAINDER Y:

Red cell volume in respiratory distress syndrome

Pediatr. Res. 5: 415 (1971)

227. VAN IDDEKINGE B, HUGHES EA:

The effect of intrauterine fetal transfusion and betasympathomimetic substance on the L/S ratio in human amniotic fluid

Br. J. Obstet. Gynaecol. 84: 669 (1977)

228. VERDER H:

Factors predisposing to respiratory distress syndrome

Dan. Med. Bull. 26: 130 (1979)

229. VERDER H, CLAUSEN J:

IRDS and the phospholipids in the amniotic fluid

Clin. Chim. Acta 51: 271 (1974)

230. VOGTMANN C:

Significance of blood viscosity for the pathogenesis of IRDS

Kinderaerztl. Prax. 39: 386 (1971)

231. WELLER PH, GUPTA J, JENKINS PA, BAUM JD:

Pharyngeal L/S ratios in newborn infants

Lancet 1: 12 (1976)

232. WHITFIELD CR, CHAN WH, SPROULE WB:

Amniotic fluid lecithin-sphingomyelin ratio and fetal lung development

Br. Med. J. 2: 85 (1972)

233. WHITTLE MJ, HILL CM:

Relation between the amniotic fluid L/S ratio, fetal cord blood corticosteroid levels and the duration of induced labour

Br. J. Obstet. Gynaecol. 87: 38 (1980)

234. WIGGLESWORTH JS:

Etiology of Hyaline Membrane Disease

Arch. Dis. Child. 54: 835 (1979)

235. WILLE L, OPPERMANN HC:

Hyaline Membrane Disease. pulmonary changes and complications during ventilatory assistance in preterm infants

Roentgenblätter 29: 278 (1976)

236. WOOD RE, FARRELL PM:

Epidemiology of respiratory distress syndrome

Pediatr. Res. 8: 452 (1974)

237. WORTHINGTON D, MALONEY AHA, SMITH BT:

Fetal lung maturity: I. Mode of onset of premature labor. Influence of prolonged rupture of the membranes

Obstet. Gynecol. 49: 275 (1977)

238. WORTHINGTON D, SMITH BT:

Relation of amniotic fluid L/S ratio and fetal asphyxia to RDS in premature infants

Can. Med. Assoc. J. 118: 1384 (1978)

239. WU B, KIKKAWA Y, ORZALESI MM, MOTOYAMA EK, KAIBARA M, ZIGAS CJ, COOK CD:

The effect of thyroxine on the maturation of fetal rabbit lungs

Biol. Neonate 22: 161 (1973)

240. WU PYK, BORER RC, HOUCHANG M:

Diagnosis of respiratory distress syndrome by the absence of phosphatidyl dimethylethanolamine (PDME) in tracheal effluents of low birth weight infants

Pediatr. Res. 5: 415 (1971)

241. YOON JJ, HARPER RG:

Observations on the relationship between rupture of the membranes and the development of IRDS

Pediatrics 52: 161 (1973)

242. YOON JJ, KOHL S, HARPER RG:

The relationship between maternal hypertensive disease of pregnancy and the incidence of IRDS

Pediatrics 65: 735 (1980)

243. Editorial:

Cesarean section and respiratory distress syndrome

Br. Med. J. 1: 978 (1976)

244. NELSON GH:

Editorial: RDS with mature L/S ratios: diabetes mellitus and low APGAR scores

Am. J. Obstet. Gynecol. 129: 231 (1977)

245. Mündliche Mitteilung durch Prof. RIEGEL (München)

Danksagung

Meinen besonderen Dank schulde ich den Schwestern der Neugeborenen-Intensiv-Pflege-Station des Dr. von Haunerschen Kinderspitales für das Sammeln der Tracheal-Aspirate, Frau Felber für die sorgfältige Durchführung der aufwendigen Dünnschichtchromatographie, ebenso Herrn Dr. Thomas Brückmann für seine Beteiligung an der Laborarbeit, Herrn Thieme vom Institut für Statistik und Biomathematik in München/Großhadern für seine Einweisungen in die elektronische Datenverarbeitung und natürlich Herrn Dr. M. Osang für die Anregung zu dieser Arbeit. Für die Überlassung des Themas und die fachliche Beratung darf ich mich bei Herrn Prof. Dr. K. Riegel bedanken.

LEBENSLAUF

Am 26.02.1955 wurde ich, Christian Sumer, als erstes Kind des Architekten Ewald Sumer und dessen Gattin Elisabeth, geb. Perino, in 6900-Heidelberg geboren.
1956 zog die Familie Sumer von Mannheim nach Baden-Baden um, wo ich im Jahre 1962 in die Volksschule eintrat. Ein Arbeitsplatzwechsel meines Vaters brachte mich 1964 nach Heidelberg zurück; daselbst beendete ich die Volksschule nach der vierten Klasse und ging auf das Kurfürst-Friedrich-Gymnasium, eine humanistische Oberschule, in der im Jahre 1972 eine reformierte Oberstufe eingeführt wurde. Die Allgemeine Hochschulreife habe ich am 12.06.1974 im mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweig des Kurfürst-Friedrich-Gymnasiums erworben.
Im Oktober 1974 nahm ich an der Albert-Ludwigs-Universität in Freiburg das Medizin-Studium auf. Zum Wintersemester 1975/76 wechselte ich die Hochschule und setzte meine Ausbildung an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München fort, wo ich am 15.05.1981 den 3. Teil der Ärztlichen Prüfung absolvierte.
In den Jahren 1978 und 79 führten mich zwei Reisen in die USA, wo ich an der University of Rochester, N.Y., Medical Center, zwei jeweils fünfwöchige Famulaturen ableistete.
Vom 01.09.1981 bis zum 31.12.1982 war ich als Assistenzarzt der Abteilung für Innere Medizin im Kreiskrankenhaus Starnberg unter der Leitung von Prof. Dr. Lydtin tätig.